Kritische Studien

über die

Wertbestimmungsmethoden der narkotischen Extrakte mit spezieller Berücksichtigung des Extractum Strychni,

sowie über die

Trennungsmethoden von Strychnin und Brucin.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der philosophischen Doktorwürde

vorgelegt der

hohen philosophischen Fakultät

der

Königl. bayr. Friedrich-Alexanders-Universität Erlangen

von

Fr. Schwarz
aus Rheinbrohl.

Erlangen, 1892.
Druck der Universitäts-Buchdruckerei von E. Th. Jacob.

Gedruckt mit Genehmigung der philosophischen Fakultät zu Erlangen.

Referent: Hofrat Prof. Dr. Hilger.

Seit einer Reihe von Jahren ist man in Fachkreisen bemüht gewesen, Methoden ausfindig zu machen, welche es ermöglichen, den Alkaloidgehalt der stärker wirkenden Drogen und der daraus dargestellten Präparate zu ermitteln, weil man der Ansicht war, dass von der Menge der vorhandenen Alkaloide die Wirksamkeit und somit der wesentliche Wert der Droge abhängig sei.

Zahlreiche Arbeiten in dieser Richtung galten zunächst den China- und Opium-Alkaloiden. Eine Folge dieser Bemühungen war es, dass schon in die II. Auflage der Pharmacopoea Germanica Alkaloidbestimmungsmethoden für die Chinarinden, sowie für Opium und seine Präparate aufgenommen wurden, welche in etwas veränderter Fassung auch in das neue deutsche Arzneibuch übertragen worden sind. Weniger mit Erfolg gekrönt waren bisher die Bestrebungen, welche auf die Ermittelung des Alkaloidgehalts in narkotischen Extrakten gerichtet waren. Obgleich auch auf diesem Gebiete eine Reihe von Methoden aufgestellt wurden, fanden dieselben doch nicht die allgemeine Anerkennung.

Zwar hat die jüngste englische Pharmacopae eine Wertbestimmung des Extraktes und der Tinktura Strychni vorgeschrieben, welchem Beispiel die III. Auflage der Pharm. Niderland. sich angeschlossen hat. Letztere verlangt, dass ein Strychnosextrakt mit mehr als 15 Prozent Alkaloidgehalt mit Milchzucker auf einen solchen gebracht, ein minderhaltiges aber verworfen werde. Dass übrigens auch in anderen Staaten auf derartige Fragen Wert gelegt wird, beweist ein Preisausschreiben der belgischen Akademie für Medicin[1]), welche 500 Frcs. „für die Auffindung einer ge-

1) Pharm. Centr. 1889, pag. 447.

nauen und leichten Bestimmungsmethode für Alkaloide in Medikamenten und pharmazeutischen Präparaten, welche auf persönlichen und originalen Beobachtungen beruht", ausgesetzt hatte.

Trotzdem konnte sich die deutsche Pharmacopoe-Commission bei der Vorberatung zum Entwurf eines neuen deutschen Arzneibuches nicht für die Aufnahme einer Alkaloidbestimmungsmethode in narkotischen Extrakten entscheiden, obgleich auch hier die Wichtigkeit der Ausbildung zweckentsprechender Methoden anerkannt wurde. Massgebend für dieses Verhalten mag die Erwägung gewesen sein, dass einerseits die verschiedenen Prüfungsvorschriften noch etwas zu umständlich waren, anderseits aber auch die Kritik, welche sich mit diesen Fragen befasst hatte, noch nicht zu einem allgemein befriedigenden Resultat gekommen war.

Im Hinblick auf das ablehnende Verhalten der deutschen Pharmacopoe-Commission gegenüber dem Vorgehen anderer Staaten, erschien es als sehr zweckmässig, die in der Litteratur zerstreuten Prüfungsvorschriften noch einmal übersichtlich zu sichten und auf ihren praktischen Wert zu prüfen.

Dies war der Zweck der nachstehenden Experimentalstudien, welche ich auf Anregung meines hochverehrten Lehrers, Herrn Hofrat Professor Dr. A. Hilger in dessen Laboratorium unternommen.

Bevor ich jedoch zur Schilderung der Versuche übergehe, mögen zunächst die bekannten Methoden in kurzen Umrissen hier erwähnt werden.

Beginnen wir mit der ältesten in Betracht kommenden, der Methode von Dragendorff[1]).

Bei Extraktum Aconiti, Belladonnae und Hyoscyami erschöpft Dragendorff das Präparat mit schwefelsäurehaltigem Wasser, filtriert, dampft bis fast zur Trockene ein, nimmt

---

1) Dragendorff: Chem. Wertbestimmung stark wirkender Drogen, St. Petersburg 1874.

mit etwas Wasser unter Zusatz einiger Tropfen Schwefelsäure auf und filtriert sofort mit der von Mayer empfohlenen Titreflüssigkeit. Dieselbe enthält im Liter 13,546 gr Quecksilberchlorid und 40,8 Kaliumjodid und ist demnach eine $^1/_{20}$ normale. Jeder cc. entspricht also $^1/_{20}000$ Aequ. Alkaloid. Ihre Wirkung beruht auf der Bildung eines in Wasser sehr schwer löslichen Alkaloiddoppeljodids. Dragendorff macht selbst schon darauf aufmerksam, dass bei dieser Alkaloidbestimmungsmethode für jedes Extrakt noch besondere Cautelen zu berücksichtigen sind, ohne welche ein genaues Resultat nicht erreicht werden kann. Diese Schwierigkeiten zeigten sich bei Extraktum Strychni wegen des gleichzeitigen Vorhandenseins zweier Alkaloiden, des Strychnins und Brucins, noch erheblich grösser. Dragendorff empfahl daher für das Strychnosextrakt die gewichtsanalytische Methode. Er erschöpft das in wenig Weingeist gelöste Extrakt mit schwefelsäurehaltigem Wasser, neutralisiert den Auszug mit Magnesia, dampft ein bis zur Honigconsistenz, erhitzt den Rückstand mit $2^1/_2$ Volumen 90prozentigem Alkohol zum Sieden, filtriert heiss und wäscht mit siedendem Alkohol von 65 Prozent so lange nach, bis der abtropfende Alkohol nicht mehr bitter schmeckt. Nachdem der weingeistige Auszug vom Alkohol durch Destillation befreit ist, wird der wässrige Rückstand mit Ammoniak alkalisch gemacht und mit Chloroform ausgeschüttelt. Das beim Verdunsten des Chloroforms zurückbleibende Alkaloidgemenge wird gewogen. Dragendorff fand in verschiedenen Strychnosextrakten 7,3 – 8,5 % Gesamtalkaloide.

Dunstan und Schort[1]) digerieren die Extrakte mit verdünnter Schwefelsäure (1 : 10), übersättigen sofort mit Ammoniak und schütteln einmal mit Chloroform aus. Der Chloroformauszug wird in gewogener Schale auf dem Wasserbade verdampft, nach der Verdunstung noch eine Stunde erwärmt und dann gewogen.

---

1) The Pharm. Journ. and Transact. Third. Ser. Nr. 660 p. 665; Archiv 1883 pag. 379.

Lyons[1]) untersuchte nach vorstehender Methode eine Reihe Strychnosextrakte verschiedener Provenienz und fand den Alkaloidgehalt schwankend zwischen 14,5—24,2 %.

Schweissinger[2]) prüfte die Methode von Dunstan und Schort und kam zu folgenden Schlüssen:

1) Der Chloroformauszug ist meist trübe, denn er enthält etwas Wasser, in welchem Ammoniumsulfat gelöst ist. Man nehme daher den Verdunstungsrückstand nochmals mit Chloroform auf und wäge noch dessen Verdunstung; auch gelingt es nicht durch einmalige Ausschüttelung eine vollständige Extraktion der Alkaloide zu erzielen.

2) Statt des Trocknens im Wasserbade empfiehlt sich bei Extraktum Strychni besser ein Trocknen im Luftbade bei 105°.

3) Die Ausbeute ist nicht direkt proportional der Dauer der Einwirkung des Chloroforms auf den alkalischen Auszug. (3—4 Stunden ist das Beste).

4) Es empfiehlt sich bei Extraktum Strychni nur 0,3 gr Extrakt in Arbeit zu nehmen.

Schweissinger modificierte daher die Methode von Dunstan und Schort und gab derselben für Extraktum Strychni nachstehende Fassung:

0,3 gr Extrakt (fein zerrieben) werden mit 30 gr verdünnter Schwefelsäure (1 : 10) $^1/_2$ Stunde erwärmt, nach dem Erkalten filtriert, mit etwas verdünnter Schwefelsäure, dann mit Wasser nachgewaschen, bis die abtropfende Flüssigkeit nicht mehr bitter schmeckt, das Filtrat mit Ammoniak neutralisiert, zweimal mit 20 resp. 10 cc Chloroform ausgeschüttelt, letzteres nach dreistündigem Stehenlassen von der wässerigen Flüssigkeit getrennt, verdunstet, der Rückstand nochmals mit Chloroform aufgenommen, verdunstet und dieser Rückstand bei 105° getrocknet und gewogen.

Die Thatsache, dass auch durch diese zweite Reinigung nicht immer ein vollständig reines Alkaloid erhalten wurde,

---

1) Drugg. Circular 1885 p. 253; Archiv d. Pharm. 1886 p. 363.
2) Archiv d. Pharm. 1885 pag. 579.

veranlasste Schweissinger[1]) statt der gewichtsanalytischen Bestimmung später die volumetrische anzuwenden. Er nahm den Verdunstungsrückstand mit wenig Alkohol und etwas Wasser auf und titrierte mit $^1/_{100}$ N. Salzsäure unter Anwendung von Cochenille als Indikator.

Dem Verfahren haftete jedoch noch der grosse Fehler an, dass die wässerige alkalische Flüssigkeit beim Schütteln mit Chloroform meistens emulgierte — infolge der vorhandenen Pektinkörper —, wodurch natürlich die Trennung des Chloroforms von der wässerigen Schicht bedeutend erschwert wurde. Diesen Fehler möglichst zu beseitigen, gelang Hermann Kunz[2]), der bei seinen Arbeiten über den Alkaloidgehalt der Belladonna-Präparate die Erfahrung machte, dass durch vorheriges Entfernen der Pektinstoffe mittelst Alkohol das galertartige Emulgieren vermieden würde.

Schweissinger[3]) benützte die Beobachtungen von Kunz und empfahl bei der Alkaloidbestimmung des Belladonnaextraktes nunmehr wie folgt zu verfahren:

5 gr Extrakt werden in wenig Wasser gelöst und die Lösung mit dem 5 fachen Volumen Alkohol geschüttelt. Nachdem der Alkohol im Scheidetrichter abgelassen ist, löst man den schmierigen Rückstand wieder in etwas Wasser, schüttelt nochmals mit Alkohol und wiederholt das Verfahren 4—5 mal. Der zuletzt pulverige Rückstand wird von den letzten Resten Alkohol abfiltriert, die vereinigten alkoholischen Auszüge bei gelinder Wärme zur Extraktdicke verdunstet, das so erhaltene Extrakt mit 50 gr verdünnter Schwefelsäure (1 + 20) eine halbe Stunde im Wasserbade erwärmt, nach vollständigem Erkalten in einen Scheidetrichter filtriert, mit wenig saurem Wasser (1 + 100) nachgewaschen, das Filtrat mit Ammoniak schwach alkalisch gemacht und mit Chloroform ausgeschüttelt. Nachdem letzteres 6—10 Stunden mit

---

1) Pharm. Centralh. 1886 Nr. 40.

2) Archiv d. Pharm. 1885 pag. 701.

3) Pharm. Centralh. 1886 pag. 492; Zeitschr. f. analyt. Chemie. 1890 pag. 229.

der Flüssigkeit in Berührung war, lässt man es ab und wiederholt noch zweimal die Ausschüttelung. Die vereinigten Auszüge verdunstet man und titriert mit $^1/_{100}$ Normalsalzsäure.

Während die bis jetzt angeführten Methoden das Alkaloid dem alkalischen Auszug durch Schütteln mittelst Chloroform zu entziehen suchten, schlug Dieterich[1]) einen anderen Weg ein, weil er der Ansicht war, dass man einer wässerigen Flüssigkeit durch Ausschütteln nicht vollkommen das Alkaloid entziehen könne. Auch zeigte er durch verschiedene Versuche, dass bei der Verdunstung des Chloroformauszuges auf dem Wasserbade durch die in der Nähe befindlichen Flammen eine Zersetzung des Chloroformdampfes herbeigeführt werde unter Bildung von Salzsäure, wodurch ein Teil des Alkaloids schon vor der Titration gebunden wird. Hingewiesen wurde Dieterich auf diese Zersetzung durch die Thatsache, dass seine auf gewichtsanalytischem Wege mittelst der Methode von Schweissinger gewonnenen Zahlen nicht mit den titrimetrischen Resultaten übereinstimmten.

Dieterich versuchte daher die Extraktion mittelst Aether am Rückflusskühler, nachdem er zuvor das Extrakt mit Alkali aufgeschlossen. Als bestes Aufschliessungsmittel erwies sich Aetzkalk. Hiernach verfährt man bei Extraktum Aconiti, Belladonnae, Conii und Hyoscyami in folgender Weise[2]).

2 gr Extrakt vermischt man mit 3 gr Wasser und 10 gr zu Pulver verriebenem Aetzkalk (gebrannten Marmor). Diese Mischung bringt man in einen unten mit Watte verschlossenen Extraktionsapparat von Barthel[3]), setzt ein Dreiröhrensystem auf und fügt in eine Kochflasche ein, welche ungefähr 30 gr Aether enthält. Man klemmt nun die Kochflasche in einen Halter, bringt sie über ein nicht zu heisses Wasserbad und reguliert den Gang der Extraktion dadurch, dass man die Entfernung zwischen dem Wasserbade und der Aether ent-

---

1) Helfenberger Annalen 1886 pag. 16 Pharm. Centralh. 1887 pag. 21.

2) Helfenberger Annalen 1886 pag. 24.

3) Pharm. Centralh. 1886 pag. 273.

haltenden Flasche vermindert oder vermehrt. Bei Extraktum Aconiti, Belladonnae und Hyoscyami extrahiert man 30 höchstens 45 Minuten, bei Extr. Conii dagegen mindestens zwei Stunden. Der Vorsicht wegen extrahiert man mit Aether stets ein 2. Mal, welchen man besonders abdampft und so den Erfolg der ersten Extraktion kontrolliert. Die ätherische Lösung giesst man in ein nicht zu kleines tariertes Schälchen, spült mit etwas Aether nach, fügt 1 cc Wasser hinzu, verdunstet vorsichtig bei höchstens 30°, wobei zu vermeiden ist, dass in der Nähe mit Salzsäure, Salpetersäure, Essigsäure oder einer anderen flüchtigen Säure gearbeitet wird. (Bei höherer Temperatur, namentlich beim Trocknen bei 100° findet Zersetzung[1]) der Alkaloide statt.)

Man dampft bis zu einem Gewicht von 1,5 gr ab, setzt, um das Alkaloid zu lösen, 0,5 cc Spirit. dil. zu, verdünnt mit 10 cc Wasser und titriert nach Hinzufügung von 1—2 Tropfen Rosolsäurelösung (1 + 190 Spir. dil.) mit $^1/_{100}$ Normalschwefelsäure.

Man berechnet aus dem Verbrauche die Alkaloidmenge nach folgenden Gleichungen:

$$\text{1 cc } {}^1/_{100}\ NH_2SO_4 = \begin{cases} 0{,}00289 & \text{Atropin} \\ 0{,}00289 & \text{Hyoscyamin} \\ 0{,}00533 & \text{Aconitin} \\ 0{,}00127 & \text{Coniin.} \end{cases}$$

Bei Extraktum Strychni nimmt man 1 gr Extrakt, erhitzt am Rückflusskühler $1^1/_2 - 1^1/_4$ Stunden, bringt die ätherische Lösung in ein nicht zu kleines Schälchen, spült die Kochflasche, um die Alkaloide zu lösen, zweimal mit Weingeist und schliesslich nochmals mit Aether nach und titriert nach dem Verdunsten mit $^1/_{20}$ Normalschwefelsäure.

1 cc $^1/_{20}\ NH_2SO_4$ = 0,0182 Gesamtalkaloid bei der Annahme, dass Strychnin und Brucin zu gleichen Teilen vorhanden sind. Da die Endreaktion nicht sehr scharf eintritt, so tupft man zur Kontrolle mit einem Platindraht etwas Flüssigkeit auf empfindliches blaues Lakmuspapier.

---

1) Helfenberger Annalen 1886 pag. 18.

Später führte Dieterich[1]) als Indikator statt der Rosolsäure Blauholztinktur ein.

Man bereitet die Tinktur aus 1 Teil geraspeltem Blauholz und 20 Teilen Spiritus, neutralisiert aber das an und für sich saure Filtrat durch tropfenweises Zusetzen von Normalammoniak; die Endreaktion erkennt man an dem Dunkelwerden der Farbe.

Dieterich begründete seine Methode durch zahlreiche Analysenresultate.

Schweissinger und C. Schnabel[2]), welche nach der von Dieterich angegebenen Methode den Alkaloidgehalt verschiedener Extrakte bestimmten, machten hinsichtlich der Ausführung dieser Bestimmungen auf Nachstehendes aufmerksam:

Es ist wesentlich, dass man den Kalk auf das Extrakt nicht zu lange einwirken lässt, sondern alsbald nach dem Fertigstellen der Mischung des fast trockene Pulver in den Extraktor bringt und mit Aether befeuchtet. Durch längere Einwirkung des Kalkgemisches wird das Alkaloid vollkommen zersetzt.

Mit der Watte sei man nicht zu sparsam, verstopfe vielmehr die Abflussröhre mit einem kleinen Wattepfropf und drücke ausserdem noch in den unteren Teil des Extraktionsgefässes eine Watteschicht von ungefähr $^1/_2$ cc Höhe leicht ein.

Bei der Titration empfiehlt es sich, besonders wenn man genötigt ist bei Licht zu arbeiten, zur genauen Erkennung der Farbengrenze für jeden einzelnen Fall eine Kontrollflüssigkeit herzustellen, nämlich eine der zu untersuchenden Flüssigkeit annähernd gleiche Menge destillierten Wassers mit einer gleichen Tropfenzahl Rosolsäurelösung zu versetzen.

Aehnliche Erfahrungen wurden von Beckurts und Holst[3]) gemacht. Auch sie beobachteten eine Alkaloidzer-

1) Helfenberger Annalen 1888 pag. 15.

2) Pharmac. Centr. 1887 p. 134.

3) Pharm. Centr. 1887 p. 259 u. 505; Archiv der Pharm. 1890 pag. 331.

setzung bei längerer Einwirkung des Kalkes und wiesen noch darauf hin, dass es nötig ist, den ätherischen Auszug vor dem Verdunsten zu filtrieren, denn trotz sorgfältigster Anfertigung der für das Extraktionsgemisch bestimmten Patronen und Verschliessen der Oeffnungen mit einem Wattepfropfen konnten die Verfasser nicht vermeiden, dass Spuren von Kalk in den ätherischen Auszug gelangten, die natürlich die Alkalität des Alkaloidrückstandes bedeutend erhöhen, wenn man bedenkt, dass 28 Teile CaO aequivalent sind 364 Teilen Strychnosalkaloiden.

Nach vielen Versuchen kamen Beckurts und Holst zu folgendem Urteil:

Die Dieterich'sche Methode gibt befriedigende Resultate, wenn mit einem Extraktionsapparat von Barthel unter sorgfältigem Watteverschluss gearbeitet und das alkaloidhaltige Gemisch sofort durch Aether extrahiert wird.

Auch Kyritz und Traub[1]) sowie A. Kraud[2]) erhielten mit der Methode von Dieterich wenig günstige Resultate. Dies setzt umsomehr ins Erstaunen, als Dieterich[3]) mit seiner Methode in mehr als 300 Fällen übereinstimmende Zahlen erhalten haben will.

Beckurts und Holst[4]) kehrten daher wieder zu den Ausschüttelungsmethoden zurück, welche sie zu vereinfachen suchten.

Bei Extraktum Aconiti, Belladonnae und Hyoscyami verfuhren sie wie folgt.

2,5 gr Extrakt wurden in einer Mischung von 3 cc Spiritus und 6 cc Wasser gelöst, die Lösung in einem Scheidetrichter mit 1 cc Ammoniak versetzt und dreimal mit je 20, 10 und 10 cc Chloroform nach einander ausgeschüttelt. Von den vereinigten Chloroformauszügen wird das Chloroform abdestilliert, der Rückstand mit 5 cc $^1/_{10}$ Normalsalzsäure aufge-

---

1) Fortschritt 1888 S. 214; Archiv der Pharm. p. 988.
2) Pharm. Post 1889 Nr. 14.
3) Helfenberger Annalen 1888 p. 15.
4) Pharm. Centr. 1887 pag. 508; Archiv d. Pharm. 1890 pag. 335.

nommen, einige Minuten im Wasserbade erwärmt, filtriert, das Filter mit Wasser nachgewaschen und das Filtrat unter Zusatz von Cochenille als Indikator mit $^1/_{100}$ Normalnatronlauge zurücktitriert.

Für Extr. Conii ist das Verfahren wegen der Flüchtigkeit des Coniins nicht anwendbar.

Bei Extraktum Strychni nahmen die Verfasser 2 gr Extrakt, schüttelten dasselbe im Scheidetrichter mit 5 cc Wasser, 10 cc Spiritus und 5 cc Ammoniak, bis völlige Lösung stattgefunden und behandelten hierauf mit Chloroform, wie oben angegeben.

Der Destillationsrückstand der vereinigten Chloroformauszüge wird im Kölbchen zunächst bis zur Verjagung des Ammoniaks und darauf einige Minuten mit 15 cc $^1/_{10}$ Normalsalzsäure auf dem Wasserbade erwärmt, die Lösung filtriert und im Filtrat mit $^1/_{100}$ Normalnatronlauge zurücktitriert.

Durch Subtraktion der gefundenen Anzahl cc Normalalkali von 150 erfährt man die Anzahl cc $^1/_{100}$ Normalsalzsäure, welche zur Sättigung der in 2 gr Extraktum Strychni enthaltenen Alkaloide verbraucht sind und durch Multiplikation derselben mit 0,00364 die in 2 gr Extrakt enthaltene Menge Gesamtalkaloid. Multipliciert man die so gefundene Zahl mit 50 so erhält man den Prozentgehalt an Alkaloiden, bei Annahme gleicher Mengen Strychnin und Brucin.

1 Aequivalent Strychnin = 334
1 „ Brucin = 394
(Ohne Krystallwasser)

$$^1/_2 \text{ Aequ. Strychnin} + {}^1/_2 \text{ Aequ. Br.} = \frac{728}{2} = 364,$$

mithin 1 cc $^1/_{100}$ N. HCl = 0,00364.

Der Zusatz von Spiritus bezweckt:

1) Verhütung des Emulgierens beim Schütteln der wässerig-ammoniakalischen Lösung mit Chloroform;

2) Vollständige Extraktion durch Chloroform, was beim Schütteln einer nur wässerigen Lösung nicht möglich ist.

Vorstehende Methode lehnt sich im Prinzip, wie wir gesehen, an die früheren Ausschüttelungsmethoden von Kunz

und Schweissinger an, hat aber vor diesen zwei wesentliche Vorteile, nämlich: Vereinfachung der Ausschüttelungsarbeit und Verbesserung der massanalytischen Bestimmung.

Bei der Prüfung der Schweissinger'schen Methode machten die Verfasser die Erfahrung, dass die Verdunstungsrückstände des Chloroforms immer mehr oder weniger gefärbt waren, weil beim Ausschütteln ein Theil des Extraktiv-Farbstoffes sich in dem Chloroform löste. Dies erschwerte natürlich die Titration, indem dadurch der Farbenumschlag des Indikators weniger genau zu erkennen war. Durch das Aufnehmen mit überschüssiger Normalsäure bleibt fast die gesamte Menge des vom Chloroform aufgenommenen Farbstoffes als harziger oder flockiger Rückstand und es resultiert eine schwach gelbliche, salzsaure Lösung, in welcher sich der Säureüberschuss nach dem Filtrieren leicht mit $^1/_{100}$ Normalalkali zurücktitrieren lässt.

Auf der 62. Versammlung deutscher Naturforscher und Aerzte zu Heidelberg machte Beckurts[1]) darauf aufmerksam, dass seine Methode bei stark chlorophyllhaltigen Extrakten nicht angewendet werden könne, weil das zum Teil in den Chloroformauszug übergehende Chlorophyll beim Digerieren des Verdunstungsrückstandes mit Salzsäure von dieser aufgenommen und dadurch die Endreaktion beim Rücktitrieren unsicher würde. In solchen Extrakten muss das Chlorophyll zunächst entfernt werden. Dies gelingt durch Ueberführung desselben in das Bariumsalz der Kyanophyllinsäure, welches man durch Ausfällen der grünen alkoholischen Auszüge mit Barythydratlösung erhält. 5 gr des grün gefärbten Extraktes (z. B. Belladonna) werden in 50 cc verdünntem Alkohol gelöst, mit etwas überschüssigem Barytwasser versetzt und auf 150 cc aufgefüllt. Nach dem Absetzen wird filtriert, aus dem Filtrat das überschüssige Baryum durch CO_2 ausgefällt und 75 cc dieses Filtrates = 2,1 Extrakt zur Syrupsconsistenz eingedampft, mit 6 cc Wasser,

1) Pharmac. Centr. 1889 pag. 577.

3 cc Spiritus und 1 cc Ammoniak aufgenommen und wie oben mit Chloroform ausgeschüttelt.

Dieterich[1]), der die Methode von Beckurts und Holst prüfte, tadelt die Destillation des Chloroforms und sagt, dass nur unter Vermeidung hoher Temperaturen Zahlen erhalten würden, welche denen der Aetherkalk-Methode sich nähern.

Kyritz und Traub[2]) hingegen sprechen sich günstiger aus.

Van Itallie[3]) jedoch macht den Chloroform-Ausschüttelungsmethoden den Vorwurf, dass sie emulsionsähnliche Flüssigkeiten lieferten und empfiehlt daher vor dem Ausschütteln mit Chloroform ein Fällen der Extraktlösung mit Bleizucker.

Nach van Itallie löst man von Extraktum Strychni 2 gr in 20 cc Wasser, nachdem man vorher einige Tropfen verdünnte Schwefelsäure bis zur sauren Reaktion hinzugefügt hat, maceriert 1 Stunde, versetzt mit 10 cc Bleiacetatlösung (1 : 10) und filtrirt durch ein trockenes Filter. 20 cc dieses Filtrates versetzt man mit 5 cc verdünnter Schwefelsäure (4 : 100), lässt absetzen, filtriert, macht 20 cc des Filtrates mit Ammoniak alkalisch und schüttelt dreimal mit dem gleichen Volumen Chloroform aus. Letzteres wird abfiltriert, der gelbliche Rückstand mit 15 cc $^1/_{100}$ Normalsäure aufgenommen und der Ueberschuss an Säure mit $^1/_{100}$ Normalalkali zurücktitriert.

Obschon die Methode von Beckurts und Holst einfacher erscheint, soll die eben beschriebene nach van Itallie den Vorteil bieten, dass die Alkaloide sich leicht in der $^1/_{10}$ Normalsäure lösen, da sie nicht in harzartiger Form sich aus der Chloroformlösung ausscheiden. Zur Bestimmung des Alkaloidgehaltes in den Extrakten Aconiti, Belladonnae

---

1) Helfenberger Annalen 1889 pag. 39.

2) Pharm. Centr. 1888 pag. 511.

3) Mandblad voor Apothekers 1888; Helfenb. Annalen 1889; Pharm. Zeit. 1889 Nr. 7.

und Hyoscyami nimmt der Verfasser eine kleine Abänderung vor [1]).

Er löst 5 gr Extrakt mit Wasser und 10 Tropfen verdünnter Schwefelsäure zu 50 cc, maceriert ein bis zwei Stunden, fügt 25 cc Bleiacetatlösung hinzu und versetzt 50 cc des Filtrates mit 10 cc verdünnter Schwefelsäure und filtriert.

50 cc dieses Filtrates macht man mit Ammoniak alkalisch, schüttelt dreimal mit dem gleichen Volumen Chloroform aus, destilliert die Auszüge zur Trockne, löst den Rückstand in 5 cc Spiritus dilutus und titriert mit $^1/_{100}$ Normalsäure.

van Itallie will mit dieser Methode für pharmazeutische Zwecke vollkommen ausreichende Erfolge erzielt haben.

Dieterich [2]) zeigt jedoch, dass die Methode absolut unbrauchbar sei, da einmal die alkaloidhaltige Flüssigkeit durch die Chloroformausschüttelung nicht vollständig erschöpft würde und anderseits durch das Abdestillieren des Chloroforms eine Zersetzung von Aconitin, Hyoscyamin und Atropin stattfände. Die Strychnosalkaloide sollen dagegen beständiger sein.

Von anderen Methoden mögen noch hier erwähnt werden: Die Methoden „Kremel“, „van der Mark“, „Cavendoni“, „Pharm. Niederland.“ und die von „Guldensteeden-Egeling.“

Kremel [3]) extrahiert das Extrakt mit einer Mischung von 3 Teilen Chloroform und 1 Teil Alkohol, schüttelt mit 10 proz. Schwefelsäure aus, filtriert durch ein nasses Filter, macht das Filtrat mit Ammoniak alkalisch und schüttelt dasselbe zweimal mit Chloroform aus. Das Chloroform wird von der wässerigen Flüssigkeit getrennt, dann abdestilliert und der Rückstand im gewogenen Kolben bestimmt.

Van der Mark [4]) lässt das Extrakt vor dem Erschöpfen

---

1) Helfenberger Annalen 1809 pag. 47.

2) Ibidem pag. 38.

3) Pharm. Zeit. 1889 Nr. 7.

4) Ibidem 1889 Nr. 7.

mit der Chloroform-Alkohol-Mischung mit ausgeglühtem Sand abreiben und an Stelle der 10 proz. Säure eine 1 proz. nehmen und verfährt im übrigen wie Kremel.

Cavendoni[1]) extrahiert mit angesäuertem 60 proz. Alkohol, entfärbt mit 10 proz. Bleiacetatlösung, entbleit mit Schwefelwasserstoff und fällt dann das Alkaloid mit Kaliumquecksilberjodid.

(Hydrarg. bichlorat. 1,35
Kal. jodat. 5,0
Aqu. dest. ad 100 cc.)

Der Niederschlag wird bei 40° getrocknet und gewogen.

Die Fällung des Alkaloids mit Kaliumquecksilberjodid ist längst von Dragendorff[2]) versucht worden, welcher dieses Verfahren für die verschiedenen Alkaloide ausgearbeitet hat. Dragendorff, der jedoch die Alkaloidmenge auf volumetrischem Wege bestimmt, zeigt, dass die gewichtsanalytische Bestimmung mit Kaliumquecksilberjolid unmöglich ist, da der entstandene Niederschlag beim Auswaschen in Wasser ziemlich löslich sei. Auch soll die Zusammensetzung des Niederschlages je nach der Concentration der Lösung verschieden sein[3]).

Nach Vorschrift der „Pharm. Niederland III.“ wird 1 gr Extraktum Strychnin in 10 cc Wasser und 2 cc Schwefelsäure durch Erwärmen auf dem Wasserbade gelöst, filtriert, mit Natronlauge alkalisch gemacht und mit 20 cc, 10 cc und 10 cc Chloroform ausgeschüttelt.

Die vereinigten Chloroformauszüge werden abdestilliert und der Rückstand bei 100° getrocknet und gewogen. Das Gewicht der erhaltenen Alkaloide muss 0,150 gr. betragen, entsprechend 50 Prozent. Ein geringerer Gehalt ist zu verwerfen, ein höherer durch Zusatz von Milchzucker zu reducieren.

Da nach dieser Methode das Chloroform sich sehr

---

1) Archiv der Pharmac. 1888 pag. 1133.
2) Chem. Wertbest. stark wirkender Drogen 1874 pag. 12.
3) Helfenberger Annalen 1889 pag. 36.

schwer abscheidet, so änderte Guldensteeden-Egeling [1]) das Verfahren in folgendes um:

1 gr Extraktum Strychni wird mit 10 cc Wasser und 2 cc Schwefelsäure auf dem Wasserbade $^1/_2$ Stunde erwärmt, nach dem Erkalten mit 1 gr Talk gemischt, dann filtriert und mit heissem Wasser (40 cc) ausgewaschen, bis ein Tropfen mit Kaliumquecksilberjodid keine Trübung mehr gibt.

Die Flüssigkeit wird mit einer Lösung von Natriumcarbonat fast neutral gemacht, wofür ungefähr 4 cc (1 : 5) nötig sind, bis ungefähr 5 cc eingedampft, 0,5 gr pulverisiertes Natriumcarbonat hinzugefügt und endlich sorgfältig mit 5 gr Calciumcarbonat gemischt. Die Mischung wird auf dem Wasserbade getrocknet, der Rückstand zerrieben und in einem Deplacierröhrchen mit Chloroform deplaciert, bis ein Tropfen nach dem Verdunsten keinen Rückstand hinterlässt. Das Chloroform wird abdestilliert und der Rückstand bei 100° getrocknet und gewogen.

Während wir mit den in Folgendem niedergelegten Versuchen beschäftigt waren, veröffentlichten O. Schweissinger und G. Sarnow [2]) ein neues Verfahren zur Alkaloidbestimmung in narkotischen Extrakten. Die Verfasser, welche sich die Aufgabe gestellt hatten die Beckurts'sche Methode noch möglichst zu vereinfachen, beobachteten — was wir durch eine Reihe von Versuchen auch schon ermittelt hatten —, dass durch eine einmalige Ausschüttelung mit Chloroform die Alkaloide vollständig entzogen werden können, sobald einerseits die wässerige Lösung der Alkaloide ein geringes Volumen einnimmt und anderseits das Chloroform in genügender Menge vorhanden ist. Sie verdoppelten daher die von Beckurts angewandte Menge Chloroform. Sie nahmen 40 cc, verdunsteten davon 20 cc, also die Hälfte, und bestimmten im Rückstande die Alkaloidmenge titrimetrisch. Mit reinen Alkaloiden erhielten die Verfasser durch einmalige Ausschüttelung vollständig befriedigende Resultate.

1) Pharm. Centr. 1890 Nr. 51.

2) Pharm. Centr. 1890 Nr. 52.

Bei hierauf mit Extrakten angestellten Versuchen machte sich jedoch der störende Einfluss der Emulsionsbildung geltend, der auch durch Zusatz von Alkohol nicht ganz beseitigt werden konnte. In einer Mischung von Aether und Chloroform fanden sie hingegen das Mittel, wodurch die Emulsionsbildung vermieden und trotzdem durch einmaliges Ausschütteln eine völlige Erschöpfung erreicht wurde. Das Gemisch von Chloroform und Aether kann in verschiedenen Verhältnissen, und zwar schwerer und leichter als die auszuschüttelnde Extraktlösung angewendet werden, je nachdem man in einem Scheidetrichter oder Schüttelcylinder arbeiten will.

Ein Gemisch von 20 cc Aether und 20 cc Chloroform soll schwerer als die Extraktlösung, ein solches von 25 cc Aether und 15 cc Chloroform leichter sein.

Die Ausführung einer Alkaloidbestimmung in Extraktum Belladonnae und Hyoscyami geschieht hiernach wie folgt:

2 gr Extrakt werden in 8 cc Wasser gelöst, mit 2 cc Ammoniak versetzt und mit 40 cc eines Gemisches von 15 Teilen Chloroform und 25 Teilen Aether überschichtet, sehr stark durchgeschüttelt und zum Absetzen bei Seite gestellt.

Nach einer halben Stunde nimmt man mit der Pipette 20 cc der klaren Chloroformätherschicht ab, lässt verdunsten und titriert mit $^1/_{100}$ Normalsalzsäure unter Anwendung von Cochenille als Indikator.

Ist das Gemisch schwerer als die Extraktlösung, arbeitet man also im Scheidetrichter, so lässt Schweissinger 20 cc in ein genau graduiertes Fläschchen ab.

Um für beide Arten von Versuchen nur ein Schüttelgefäss zu benützen, hat Schweissinger einen Schüttelcylinder construiert, an dem unten ein Hahn so angebracht ist, dass man das Chloroformäthergemisch stets ablassen kann, gleichviel ob die Extraktlösung oben oder unten steht.

Die Verfasser haben mit ihrer Methode bei den beiden oben erwähnten Extrakten sehr gut übereinstimmende Zahlen erhalten.

Bei allen oben angeführten Methoden sehen wir, dass sämtliche Forscher mit Ausnahme von Dieterich und Guldensteeden-Egeling das mittelst Alkali frei gemachte Alkaloid durch Ausschüttelung mit Chloroform oder — wie neuerdings Schweissinger und Sarnow — mit einer Mischung von Chloroform und Aether dem Extrakt entziehen.

Dieterich macht diesen Methoden jedoch zum Vorwurf, dass man einer wässerigen Flüssigkeit durch Ausschütteln nicht alles Alkaloid entziehen könne.

Obschon Beckurts[1]) jenen Vorwurf für seine Methode schon widerlegt hatte, schien es doch notwendig, zunächst durch eine Reihe von Versuchen denselben zu prüfen.

Die

I. Versuchsreihe

hatte daher die Aufgabe, festzustellen, ob es möglich sei, einer wässerig — oder weingeistig — alkalischen Alkaloidlösung durch Ausschütteln mit Chloroform das Alkaloid vollständig zu entziehen.

Alle Versuche in dieser Richtung wurden zunächst mit reinen Strychnosalkaloiden, mit Strychnin und Brucin, durchgeführt.

1) 1 gr Strychnin wurde unter Zusatz von 3 cc $^1/_{10}$ Normalsalzsäure in Wasser gelöst und die Lösung auf 100 cc aufgefüllt. 5 cc dieser 1 proz. Strychninlösung, entsprechend 0,05 gr Strychnin, wurden hierauf in einem Scheidetrichter mit 5 cc Ammoniak (1 + 1) versetzt, mit 20 cc Chloroform fünf Minuten kräftig geschüttelt, das Chloroform nach dem Absetzen von der wässerigen Flüssigkeit getrennt, in einem gewogenen Becherglase bei 50° im Luftglase verdunstet, der Rückstand bei 105° getrocknet und gewogen.

Angewandt: 0,0500 gr. Stychnin
Gefunden: 0,0501 „ „

Es war somit durch eine einmalige Ausschüttelung das Alkaloid quantitativ wieder gewonnen worden.

---

1) Ph. Centr. 1887 pag. 256.

Die noch im Scheidetrichter vorhandene wässerig-alkalische Flüssigkeit schmeckte nicht mehr bitter.

Sie wurde eingedampft und der geringe Rückstand, welcher aus Chlorammonium bestand, mit Kaliumbichromat und Schwefelsäure auf Strychnin geprüft, doch mit negativem Erfolg.

2) Die Durchführung des zweiten Versuches geschah analog dem ersten mit 5 cc einer 1 % Brucinlösung. Während aus der Strychninlösung das Alkaloid auf Zusatz von Ammoniak sofort ausfiel, bedurfte es hier eines minutenlangen kräftigen Schüttelns.

Angewandt: 0,0500 Brucin
Gefunden: 0,0499 „

3) 5 cc derselben Brucinlösung wurden nach Zusatz von Ammoniak sofort mit Chloroform ausgeschüttelt. Die Wägung ergab schliesslich:

Angewandt: 0,0500 Brucin
Gefunden: 0,0285 „

Um der wässerig-alkalischen Flüssigkeit den Rest des Brucins noch zu entziehen, wurde dieselbe zunächst bis zur Ausfällung des Brucins kräftig geschüttelt und hierauf nochmals mit 20 cc Chloroform behandelt.

Die Wägung ergab schliesslich:

Gefunden: 0,0212
\+ 0,0285
Im Ganzen gefunden: 0,0497.

Diese beiden Versuche zeigen, dass Brucin zunächst aus seiner Verbindung frei gemacht werden muss, wenn man dasselbe durch Ausschüttelung vollständig gewinnen will.

4) 5 cc der 1 % Strychninlösung und 5 cc der 1 % Brucinlösung, mit 5 cc Ammoniak 2 Minuten lang kräftig geschüttelt und dann analog Versuch 1. behandelt, ergeben:

Angewandt: 0,1000 Strychnin + Brucin
Gefunden: 0,1000 „ „

Das überaus günstige Resultat veranlasste uns dieselben Versuche noch einmal zu wiederholen.

Das Ergebnis war folgendes:

	Angewandt:	Gefunden:
5) Strychnin	0,0500 gr	— 0,0503 gr
6) Brucin	0,0500 „	— 0,0498 „
7) Strychnin + Brucin	0,1000 „	— 0,0999 „

Die nächsten drei Versuche erfolgten mit einer alkoholischen Alkaloidlösung.

8) 5 cc einer 0,2 proz. Strychninlösung, entsprechend 0,01 gr Strychnin, mit 5 cc Ammoniak (1 + 1) versetzt und wie oben behandelt, ergeben:

Angewandt: 0,0100 gr Strychnin
Gefunden: 0,0097 „ „

9) Aus einer gleichstarken Brucinlösung wurden wiedergewonnen: 0,0099 gr Brucin,

10) und aus der Mischung von 5 cc der 0,2 proz. Strychninlösung und 5 cc der 0,2 proz. Brucinlösung dagegen

0,0202 gr Strychnin + Brucin an
Stelle von 0,0200 „ „ „

Nach der Veröffentlichung der Methode von O. Schweissinger und G. Sarnow wurden die Versuche 1, 2 und 4 mit dem Unterschiede wiederholt, dass wir uns an Stelle von Chloroform der von Schweissinger vorgeschlagenen Chloroformäthermischung bedienten. Jede Probe wurde einmal mit 40 cc einer Mischung aus gleichen Teilen Chloroform und Aether geschüttelt und hiervon 20 cc bei 40° im gewogenen Becherglase verdunstet, eine Stunde bei 105° getrocknet und gewogen.

Die Wägung ergab:

	Angewandt:	Die Hälfte berechnet:	Gefunden:
11) Strychnin	0,0500 gr	— 0,0250 gr	— 0,0255 gr
12) Brucin	0,0500 „	— 0,0250 „	— 0,0257 „
13) Strychnin + Brucin	0,1000 „	— 0,0500 „	— 0,0512 „

Diese verhältnismässig höheren Zahlen nach der Schweissinger'schen Methode lassen sich durch die Löslichkeit des Aethers in Wasser erklären. Da 1 Vol.

Aether in 10 Vol. Wasser, ein Vol. Wasser hingegen in 50 Vol. Aether löslich ist, so geht — bei den Versuchen 11 und 12, wo die wässerige Alkaloidlösung 10 cc beträgt — von den 20 cc Aether 1 cc in die wässerige Schicht, während anderseits nur 0,4 cc Wasser sich im Aether lösen. Es wird mithin die wässerige Schicht um 0,6 cc vermehrt und das Volumen der Chloroformätherschicht um 0,6 cc vermindert. Dasselbe ist also nach dem Schütteln nicht mehr 40 cc, sondern nur mehr 39,4 cc.

Wird die Hälfte hiervon verdunstet, so wären statt 20 cc nur 19,7 cc zu nehmen.

Es sind daher bei den Versuchen 11 und 12 die Werte im Verhältnis von 20: 19,7 zu reduzieren. (Die geringe Löslichkeit des Chloroforms in Wasser kann hier unberücksichtigt werden.)

Bei dem Versuch 13, wo die wässerig-alkalische Schicht vor dem Schütteln 15 cc betrug, lösen sich sogar 1,5 cc Aether in der wässerigen Schicht. Es wird daher das Volumen des Chloroformäthers um 1,5 — 0,4 = 1,1 cc vermindert und beträgt demnach nach dem Schütteln nur mehr 38,9 cc; mithin ist obiger Wert im Verhältnis von 40: 38,9 oder 20: 19,45 zu reduzieren.

Auf diese Weise erhalten wir für:

11) Strychnin	0,0251 gr
12) Brucin	0,0254 „
13) Strychnin + Brucin	0,0498 „

Die drei weiteren Versuche sollten die vorhin gemachte Schlussfolge experimentell beweisen.

Es wurden daher die gleichen Mengen, wie in den drei vorigen Versuchen, mit nur 20 cc Chloroformäthermischung geschüttelt, welche nach dem Absetzen abgelassen und verdunstet wurden. Das Resultat war, wie erwartet, günstig:

	Angewandt:	Gefunden:
14) Strychnin	0,0500 gr	— 0,0500 gr
15) Brucin	0,0500 „	— 0,0501 „
16) Strychnin + Brucin	0,1000 „	— 0,1001 „

Aus vorstehender Versuchsreihe ergaben sich folgende Thatsachen:

1) Strychnin, Brucin sowie ein Gemenge beider Alkaloide können einer wässerig-alkalischen, sowie weingeistig-alkalischen Flüssigkeit durch einmalige Ausschüttelung mit Chloroform oder mit Chloroformäthermischung vollständig entzogen werden, wenn die wässerige Flüssigkeit ein geringes Volumen einnimmt und das ätherische Lösungsmittel in ausreichender Menge vorhanden ist. (Unterdessen auch von O. Schweissinger nachgewiesen [1]).)

2) Bei Brucin und einem Gemenge von Brucin und Strychnin ist die alkalische Alkaloidlösung vor dem Zusatz von Chloroform oder Chloroformäther so lange kräftig zu schütteln, bis sämtliches Brucin gefällt ist.

3) Bestimmt man nach O. Schweissinger das Alkaloid in dem Verdunstungsrückstande eines aliquoten Teiles der zum Ausschütteln benützten Chloroformäthermenge, so ist jedenfalls die Löslichkeit des Aethers in Wasser in Rechnung zu ziehen.

Die

II. Versuchsreihe

sollte feststellen, ob in reinen Strychnin- oder Brucinlösungen oder in Gemengen beider die vorhandene Menge auf massanalytischem Wege ermittelt werden könne und ob der Farbenumschlag des Indikators bei Anwendung von $^1/_{100}$ Normalsäure deutlich zu erkennen sei. Als Indikator wurde die von Dieterich empfohlene Blauholztinktur benutzt.

Die Ausführung der Versuche erfolgte in der Weise, dass je 5 cc einer alkoholischen Alkaloidlösung, in einer kleinen Porzellanschale mit 10 cc Wasser und 3 Tropfen Blauholztinktur versetzt, mit $^1/_{100}$ Normal-Schwefelsäure titriert wurden.

---

1) Ph. Centr. 1890 Nr. 52.

Das Ergebnis derselben sei hier aufgeführt:

	Angewandt:	Titriert mit $^1/_{100}$ N. H_2SO_4
Strychnin	0,0250 gr	7,3 cc = 0,0244
	0,0250 „	7,4 „ = 0,0247
	0,0250 „	7,25 „ = 0,0242
	0,0250 „	7,3 „ = 0,0244
Brucin	0,0400 „	10,0 „ = 0,0394
	0,0400 „	9,95 „ = 0,0390
	0,0400 „	10,0 „ = 0,0394
Strychnin und Brucin zu gleichen Teilen	0,0500 „	13,5 „ = 0,0491
	0,0500 „	13,6 „ = 0,0495
	0,0500 „	14,5 „ = 0,0491
	0,0500 „	13,55 „ = 0,0493

Die Endreaktion war hier ziemlich scharf zu erkennen. Die Farbe des Indikators ist in alkalischen Flüssigkeiten rotviolett und geht allmählich durch immer schwächer werdendes blau-violett in gelb über.

Mit Cochenille waren die Resultate bei reinen Alkaloiden gleich günstig.

Nachdem somit einerseits festgestellt war, dass man durch Ausschütteln einer Flüssigkeit die Alkaloide Strychnin und Brucin entziehen, anderseits aber auch dieselben auf volumetrischem Wege bestimmen könne, wurde eine Reihe alkaloidfreie Extrakte mit Chloroformäthermischung ausgeschüttelt und der Verdunstungsrückstand auf Alkalität geprüft.

Je 1 gr

Extractum Cardui benedicti,
„ Gentianae,
„ Taraxaci,
„ Trifolii

wurde in der angegebenen Weise behandelt, jedoch mit negativem Erfolg

III. Versuchsreihe.

Auf Grund der in diesen Versuchsreihen gesammelten Erfahrungen wurde zu einer Auswahl der bekannten Methoden zum Zwecke einer kritischen Prüfung geschritten.

Natürlich konnten hier nur diejenigen Methoden in Betracht kommen, über welche bisher günstige Resultate bekannt geworden.

Es wurden daher gewählt die Methoden: von Dunstan und Schort, der Pharm. Niederland., von Beckurts und Holst, von Dieterich, von Schweissinger und Sarnow 1890.

Um eine vergleichende Prüfung zu ermöglichen, kamen die sämtlichen Methoden bei ein und demselben Extraktum Strychni in Anwendung.

Das Extrakt wurde fein verrieben und im Exsiccator aufbewahrt.

Um der zersetzenden Wirkung brennender Flammen und dem störenden Einfluss von Laboratoriumsgasen vorzubeugen, wurden sämmtliche Verdunstungen in einem Luftbade bei 40—50° vorgenommen.

Methode von Dunstan und Schort.

Bei der Prüfung dieser Methode konnten wir nur die von Schweissinger gemachten Erfahrungen bestätigen. Beim Schütteln mit Chloroform entstand eine Emulsion, aus welcher sich das Chloroform nur sehr langsam und stets trübe bleibend abschied.

Der Verdunstungsrückstand war demnach stark gefärbt und konnte mithin nicht als reines Alkaloid angesprochen werden. Bei sechs Versuchen mit je 1 gr Extrakt ergab die Wägung des Verdunstungsrückstandes bei 105° getrocknet:

Nr.	1	= 0,245	gr	entsprechend	24,5% Alkaloid
„	2	= 0,223	„	„	22,3% „
„	3	= 0,238	„	„	23,8% „
„	4	= 0,254	„	„	25,4% „
„	5	= 0,240	„	„	24,0% „
„	6	= 0,229	„	„	22,9% „

Die Rückstände wurden mit 10 cc $^1/_{20}$ Normal-Schwefelsäure auf dem Wasserbade digeriert, dann filtriert, mit heissem Wasser nachgewaschen und im Filtrat der Ueberschuss an Säure mit $^1/_{100}$ Normalalkali unter Anwendung von Cochenilletinktur zurücktitriert.

Es wurden verbraucht:

1)	8,2 cc $^1/_{20}$ N. H_2SO_4	= 0,1492	= 14,92%	Alkaloid
2)	7,8 „ „	= 0,1419	= 14,19%	„
3)	7,9 „ „	= 0,1437	= 14,37%	„
4)	8,3 „ „	= 0,1510	= 15,10%	„
5)	7,9 „ „	= 0,1437	= 14,37%	„
6)	7,7 „ „	= 0,1401	= 14,01%	„

Methode der Pharm. Niederland.

Nach dieser Methode wurden vier Versuche angestellt, der schliesslich erhaltene Verdunstungsrückstand, der nach dem Wortlaut der holländischen Pharmacopoe bei 105° getrocknet und gewogen die Alkaloidmenge des Extraktes darstellen sollte, enthielt jedoch noch soviel Schleim, dass die Alkaloide sich nicht in wägbarer Form befanden. Der Rückstand wurde daher mit 10 cc $^1/_{20}$ Normal-Schwefelsäure aufgenommen und wie oben weiter behandelt.

Verbraucht	8,4 cc $^1/_{20}$ N. H_2SO_4	entspr.	15,28%	Alkaloid
„	8,8 „ „	„	16,01%	„
„	8,7 „ „	„	15,83%	„
„	8,4 „ „	„	15,28%	„

Auch hier war die Emulsionsbildung störend und erschwerte die vollständige Trennung des Chloroforms von der wässerigen Schicht.

Methode von Beckurts und Holst.

Die Extraktion ist hier eine vollständige, wenn das fein verriebene Extrakt zunächst mit der vorgeschriebenen Menge Wasser und Spiritus bis zur Lösung, mit Ammoniak bis zur vollständigen Ausfällung der Alkaloide und dann erst mit Chloroform geschüttelt wird, was etwa vor und nach dem Zusatz von Chloroform 5 Minuten lang geschehen muss. Die dreimalige Ausschüttelung kann jedoch nicht

umgangen werden, weil das Chloroform sich nach der ersten Ausschüttelung nicht immer scharf trennen lässt. Nach dreimaliger Ausschüttelung konnte jedoch in der wässerigen Flüssigkeitsschicht kein Alkaloid mehr nachgewiesen werden.

In zwei Fällen, wo auf die Dauer der Ausschüttelung weniger geachtet, und namentlich das Schütteln mit Ammoniak vor dem Chloroformzusatz unterlassen wurde, verlangte der 4. Auszug nach dem Verdunsten zur Neutralisation:

Nr. 1) 1,2 cc $^1/_{100}$ N. H_2SO_4 = 0,0043 = 0,21% Alkaloid
Nr. 2) 0,5 „ $^1/_{100}$ „ = 0,0018 = 0,09% „

Die Durchführung der einzelnen Versuche geschah im übrigen genau nach der von Beckurts angegebenen Vorschrift.

Der Verdunstungsrückstand wurde mit 15 cc $^1/_{10}$ Normalsäure im Wasserbade digeriert, wobei sich der Farbstoff als harzige Masse abschied, hierauf in ein Porzellanschälchen filtriert, gut nachgewaschen und unter Anwendung von Cochenilletinktur der Ueberschuss an Säure mit $^1/_{100}$ Normalalkali zurücktitriert.

Bei einigen Versuchen wurde das Chloroform auch abdestilliert, wonach sich der Verdunstungsrückstand jedoch bedeutend schwerer löste. Eine ähnliche Beobachtung hatten wir schon bei den Vorversuchen gemacht. Die dort durch Ausschütteln von reinen Strychnin- und Brucinlösungen gewonnenen und bei 100° getrockneten Verdunstungsrückstände waren so schwer löslich geworden, dass selbst nach halbstündigem Erhitzen mit $^1/_{10}$ Normalsäure im Wasserbade noch nicht vollständige Lösung eingetreten war.

In verschiedenen Versuchen wurden nach der Beckurts'schen Methode folgende Resultate erzielt:

1) 17,7% Alkaloid
2) 18,03% „
3) 17,7% „
4) 17,47% „
5) 17,64% „
6) 17,80% „
7) 17,64% „
8) 17,64% „

Methode von Dieterich.

Dieterich verlangt, dass die Extraktion mittelst Aether in einem Apparat von Barthel ausgeführt werden soll. Da uns ein solcher nicht zur Verfügung stand, so arbeiteten wir mit einem Soxhletapparat. Obschon wir nun in den Extraktor eine mindestens 2 cc hohe Watteschichte brachten und auch noch den Boden der zur Aufnahme des Extraktgemisches bestimmten Patronen mit Watte ausfüllten, konnten wir stets in dem ätherischen Auszug Kalk nachweisen, was schon früher von Beckurts[1]) und von C. Schnabel[2]) beobachtet wurde. Der unterdessen in der Ph. Centralh. 1890 Nr. 52 veröffentlichte Bericht über die Arbeiten von Schweissinger und Sarnow lenkte unsere Aufmerksamkeit auf die von diesen Verfassern beschriebene Methode. Wir stellten daher die Versuche mit der Methode Dieterich vorläufig ein, um sie ev. später wieder aufzunehmen und müssen uns somit eines endgiltigen Urteils enthalten.

Methode von O. Schweissinger und G. Sarnow.

Die beiden Verfasser haben nur für Extraktum Belladonnae und Extraktum Hyoscyami eine genaue Vorschrift angegeben. Um daher die Bedingungen zu ermitteln, unter welchen die Schweissinger-Sarnow'sche Methode auch für Extraktum Strychni günstige Resultate liefern, wurden eine Reihe von Versuchen mit Anwendung verschiedener Mengen Extrakt ausgeführt. Die weitere Durchführung geschah dann ganz analog dem für Extraktum Belladonnae angegebenen Verfahren. Das Strychnosextrakt wurde demnach mit Wasser bis zur Lösung, dann mit Ammoniak bis zur Ausfällung der Alkaloide und hierauf mit der Chloroformäthermischung kräftig geschüttelt; nach dem Absetzen die Hälfte oder ein aliquoter Teil der Chloroformmischung bei 30—40° verdunstet, der Rückstand mit etwas Alkohol und Wasser aufgenommen und mit $^1/_{100}$ Normal-Schwefel-

1) Archiv d. Pharm. 1890 pag. 333.

2) Pharm. Centralh. 1887 p. 134.

säure unter Anwendung von Blauholztinktur titriert. Die Chloroformäthermischung wurde sowohl im Verhältnis von 20: 20, wo sie schwerer als die Extraktmischung, als auch im Verhältnis von 15: 25, wo sie leichter sein soll, angewandt. Bei unseren Versuchen, wo wir in den meisten Fällen mit weniger als 2 gr Extrakt — welche Menge bei Extraktum Belladonnae vorgeschrieben — arbeiteten, fanden wir jedoch, dass die Mischung aus 15 Teilen Chloroform und 25 Teilen Aether stets schwerer als unsere Extraktlösung war, so dass wir nur im Scheidetrichter arbeiten konnten.

Mit Rücksicht auf den hohen Alkaloidgehalt des Extraktum Strychni gegenüber den anderen narkotischen Extrakten wurde die Versuchsreihe mit 0,2 gr Extrakt begonnen.

In den ersten vier Versuchen wurde mit einer Mischung aus 15 Teilen Chloroform und 25 Teilen Aether ausgeschüttelt und schliesslich 20 cc (entsprechend 0,1 gr Extrakt) verdunstet.

Nach einmaliger Ausschüttelung wurden bei der Titration verbraucht:

1) 4,7 cc $^1/_{100}$ N. H_2SO_4 = 17,10% Alkaloid
2) 4,6 „ „ „ = 16,74% „
3) 4,75 „ „ „ = 17,29% „
4) 4,7 „ „ „ = 17,10% „

(1 cc $^1/_{100}$ N. H_2SO_4 = 0,00364 Strychnin + Brucin bei Annahme gleicher Menge der beiden Alkaloide).

Der Verdunstungsrückstand einer 2. Ausschüttelung zeigte noch geringe Alkalescenz.

Diese etwas geringeren Werte, gegenüber den mit der Beckurts'schen Methode erhaltenen, veranlasste uns die angewandte Extraktmenge zu verdoppeln. Es ist einleuchtend, dass bei Anwendung von 0,2 gr Extrakt der geringste Fehler bei der Arbeit ganz gewichtig bei der Ermittelung des Prozentgehaltes in Rechnung geht. Auch wurde zum Ausschütteln die Mischung aus gleichen Teilen Chloroform und Aether verwandt, womit wir bei den folgenden vier

Versuchen durch einmalige Ausschüttelung eine vollständige Erschöpfung erzielten:

	Angewandt:	Die Hälfte verdunstet:	Titriert mit $^1/_{100}$ N. H_2SO_4	Prozentgehalt an Alkaloiden
1.	0,4 gr	0,2 gr	9,8 cc	17,83%
2.	0,4 „	0,2 „	9,7 „	17,65%
3.	0,4 „	0,2 „	9,6 „	17,47%
4.	0,4 „	0,2 „	9,8 „	17,83%

Zur weiteren Untersuchung wurden 2 gr Extrakt mit 12 cc Wasser und 8 cc Ammoniak (1 + 1) versetzt, hierauf mit 100 cc Chloroformäther ausgeschüttelt und der Alkaloidgehalt im Verdunstungsrückstand von je 10 cc bestimmt. Je 10 cc dieses Auszuges verlangten nach dem Verdunsten zur Neutralisation:

9) 9,6 cc $^1/_{100}$ N. H_2SO_4 = 17,47% Alkaloid
10) 9,5 „ „ = 17,29% „
11) 9,6 „ „ = 17,47% „
12) 9,6 „ „ = 17,47% „

Eine zweite Ausschüttelung derselben Extraktlösung mit 50 cc Chloroformäther ergab noch einen Alkaloidgehalt von 0,54%, der durch die erste Ausschüttelung nicht entzogen worden war. Obige Werte sind daher um 0,54 zu erhöhen, wodurch wir erhalten:

9) 18,01% Alkaloid
10) 17,83% „
11) 18,01% „
12) 18,01% „

Auf Grund vorstehender Versuchsreihe empfiehlt es sich also 0,4 gr Extraktum Strychni in Arbeit zu nehmen, wenn man bei einmaliger Ausschüttelung ein günstiges Resultat erzielen will.

Der Schweissinger'schen Methode wäre daher in ihrer Anwendung auf Extraktum Strychni folgende Fassung zu geben:

0,4 gr Extrakt werden in einem Scheidetrichter mit 8 cc Wasser bis zur Lösung des Extraktes, dann mit 2 cc

Ammoniak bis zur Ausfällung der Alkaloide und hierauf mit 40 cc Chloroformäther (aus gleichen Teilen Chloroform und Aether) etwa 5 Minuten kräftig geschüttelt; man lässt eine Stunde absetzen, dann 20 cc in einer Porzellanschale bei 30 bis 40° verdunsten, nimmt den Rückstand mit 3—5 cc Spiritus auf, verdünnt mit 5—10 cc Wasser und titriert nach Zusatz von 2—3 Tropfen Blauholztinktur mit $^1/_{100}$ N. H_2SO_4.

Eine grosse Aufmerksamkeit ist auf die Verdunstungstemperatur zu verwenden. Steigt die Temperatur über 40°, so erhält man bei Anwendung von 0,4 gr Extrakt schon Rückstände, die in 3—5 cc Spiritus gelöst, auf Zusatz von Wasser und selbst Normalsäure einen Teil des Strychnins wieder ausscheiden, wodurch natürlich die Titration eine ungenaue wird.

Aus diesem Grunde empfiehlt es sich auch nicht mehr als 0,4 gr Extrakt anzuwenden. Nehmen wir z. B. einen Durchschnittsgehalt von 18 proz. Alkaloide an, so würden in 0,2 gr Extrakt, 0,036 gr Strychnin und Brucin oder etwa 0,018 bis 0,02 gr Strychnin sein, welches bei einer Löslichkeit von 1: 160 schon 3 cc Spiritus bei sonst günstigen Bedingungen zur Lösung verlangt. Vermehrt man aber die Spiritusmenge, so vermindert man dadurch die Empfindlichkeit des Indikators und kann doch nicht immer die Ausscheidung vermeiden.

Die Empfindlichkeit des Indikators befriedigte überhaupt nicht ganz. Es war uns erst nach vielen Versuchen gelungen, den Farbenübergang des Indikators so zu erkennen, dass wir annähernd übereinstimmende Resultate erzielten.

Wir sahen daher auch davon ab, die bei unseren Vorversuchen für die Methode Schweissinger vorgeschlagene Reduktion der Analysenwerte, welche sich, wie wir nachwiesen, aus der Löslichkeit des Aethers in Wasser ergab, vorzunehmen. Das hieraus sich ergebende Plus, welches bei einem Alkaloidgehalt von 18 % nur 0,27 % beträgt, wird schon durch ein Minus von 0,1 cc $^1/_{100}$ Normalsäure bei der Titration fast vollständig aufgehoben.

Nach diesen Versuchen wurden drei Extrakte ver-

schiedener Provenienz nach der Beckurts'schen und Schweissinger'schen Methode untersucht, welche Methoden sich vor allen bisher als die brauchbarsten erwiesen hatten. Diese Extrakte mögen mit A, B und C bezeichnet werden. Dieselben waren äusserlich schon wesentlich verschieden.

A, ein Vakuumpräparat, bildete eine lockere, körnige Masse von strohgelber Farbe; B und C dagegen waren dunkelbraune bis schwarzbraune feste Stücke.

Das Ergebnis der Versuche nach beiden Methoden war folgendes:

	Nach Schweissinger	Nach Beckurts
A.	1) 18,01% Alkaloid;	18,10% Alkaloid
	2) 17,83% „	
	3) 17,65% „	
	4) 17,83% „	
B.	5) 17,29% „	17,47% „
	6) 17,29% „	
	7) 17,05% „	
	8) 17,29% „	
C.	9) 14,92% „	15,10% „
	10) 14,92% „	
	11) 14,56% „	
	12) 14,74% „	

Vorstehende Zahlen beweisen genügend, dass der Alkaloidgehalt der im Handel vorkommenden Strychnosextrakte sehr verschieden ist, weshalb das von einigen Fachgenossen und von der holländischen Pharmacopoe gestellte Verlangen nach einem bestimmten Alkaloidgehalt vollständig berechtigt erscheint.

Bei obigen Versuchen machten wir auch die unangenehme Erfahrung, dass bei den Präparaten B und C, welche nicht im Vakuum dargestellt waren, die Verdunstungsrückstände etwas mehr gefärbt erschienen. Obschon dies verhältnismässig gering war, so war doch der Farbenübergang des Indikators dadurch schon weniger scharf geworden.

Dies veranlasste uns, die anderen in der Alkalimetrie versuchten Indikatoren für unseren bestimmten Zweck zu prüfen. Es kamen in Anwendung verschiedene Azo- und Tetrazo-Farbstoffe, wie Methylorange, Aethylorange, Congorot; ferner Orleans, Cochenille, Rosolsäure, Phenolphtalein und Phenacetolin. Die Resultate waren jedoch wenig erfreulich. Wir mussten schliesslich zur Blauholztinktur zurückkehren, die bei einiger Uebung noch am leichtesten die Endreaktion erkennen liess.

Bei der Beckurts'schen Methode kann jedoch mit gleichem Erfolg die Cochenilletinktur angewendet werden.

Das Gesammtresultat dieser vergleichenden Untersuchungen darf dahin zusammengefasst werden, dass die Methode von Schweissinger und Sarnow unstreitig im Bezug auf den Zeitaufwand als auch auf die Zuverlässigkeit grossen Wert besitzt, ihr zunächst steht die Methode von Beckurts und Holst.

Beide Methoden erschöpfen das Extrakt vollständig; sie wären vollkommen, wenn durch nicht zu umständliche Reinigung der Verdunstungsrückstände die Alkaloide in wägbare Form gebracht werden könnten.

Die massanalytische Bestimmung, so angenehm sie auch durch die Kürze der Ausführung ist, leidet doch zuweilen an Genauigkeit.

Bei den dunkelfarbigen Extrakten kann der nach der Methode „Schweissinger" erhaltene Verdunstungsrückstand noch so viel Farbstoff führen, dass dadurch die Erkennung der Endreaktion beim Titrieren erschwert wird. Beckurts sucht dieses zu umgehen durch Aufnehmen des Rückstandes mit Normalsäure, Filtrieren und Rücktitrieren des Säureüberschusses im Filtrat. Doch ist auch hier die Endreaktion nicht immer scharf zu erkennen; ganz abgesehen davon, dass auch die Empfindlichkeit des Indikators durch Vermehrung des Volumens der zu titrierenden Flüssigkeit vermindert wird. Die Fehlergrenzen, welche sich hieraus ergeben, bewegen sich zwischen 0,4—0,8%, ein Er-

gebnis, welches bei derartigen Untersuchungen schon befriedigen und daher beide Methoden als brauchbar für die Praxis bezeichnen lässt.

Trennung von Strychnin und Brucin.

Da die Giftigkeit des Brucinnitrats nach Falk [1]) $38^1/_2$ mal geringer sein soll, als die des Strychninnitrats, so war es von Wichtigkeit, quantitative Scheidungsverfahren für Gemenge der beiden Alkaloide aufzusuchen.

Es sind zu diesem Zweck verschiedene Vorschläge gemacht worden, die zunächst hier erwähnt werden mögen.

Dragendorff [2]) versucht bei einer Methode die ungleiche Fällbarkeit des Strychnins und Brucins durch überschüssiges Ammoniak zu einer Trennung zu benützen.

Eine andere Methode gründet er auf die Löslichkeit des Brucins in Benzin und die Thatsache, dass Brucin mit letzterem übersättigte Lösungen gibt; kann jedoch beide Verfahren nicht weiter empfehlen.

Wittstein [3]) sucht die Trennung auf Grundlage der ungleichen Löslichkeit der Alkaloidoxalate in Weingeist zu erreichen, ein Verfahren, welches sich nach Dragendorff [4]) wohl nur für Arbeiten im grösseren Massstabe eignet.

Dunstan und Schort [5]) gründen eine Methode zur Bestimmung von Strychnin neben Brucin auf die Schwerlöslichkeit des Ferrocyan-Strychnins und die leichtere Löslichkeit des Ferrocyanbrucins. Nach der Wägung der Gesammt-Alkaloidmenge säuren sie mit Salzsäure an und fällen mit einer Lösung von Kaliumferrocyanat im Ueberschuss. Das ausgeschiedene Strychninferrocyanat wird nach sechs

---

1) Vierteljahrschr. f. ger. Med. 23, 78.

2) Chem. Werthbest. etc. pag. 65 u. 66.

3) Vierteljahrschr. f. pract. Pharm. 8 pag. 409.

4) Chem. Werthbest. etc. pag. 66.

5) The Pharm. Journ. and Transact. (3) Nr. 694; ferner Archiv d. Pharm. 1885 p. 609 u. Ph. Centralh. 1887 p. 120.

Stunden abfiltriert, ausgewaschen, mit Ammoniak zersetzt, mit Chloroform ausgeschüttelt und nach dem Verdunsten bei 105° gewogen.

Aus dem Filtrat von Strychninferrocyanat isoliert man das Brucin mit Ammoniak, schüttelt ebenfalls aus und wägt schliesslich bei 105°.

Schweissinger [1]) fand, dass das nach dieser Methode ausgefällte Strychninferrocyanat stets brucinhaltig sei, weil Brucin bei längerer Einwirkung von Kaliumferrocyanat in saurer Lösung teilweise gefällt wird, was sich bei 12 stündiger Einwirkung bis zu 75 Prozent des vorhandenen Brucins steigern kann.

Schweissinger fasst die aus einer Reihe von Versuchen sich ergebenden Resultate in folgende Sätze zusammen:

1) Das Strychninferrocyanat ist vollkommen unlöslich in mit Schwefelsäure angesäuertem Wasser.

2) Das Brucinferrocyanat ist nicht vollkommen löslich in saurem Wasser, sondern scheidet sich sofort in geringer Menge, nach einiger Zeit fast vollständig ab.

3) Die Trennung vermittelst der Ferrocyanmethode gibt keine zuverlässigen Resultate, dieselben fallen vielmehr für das Strychnin stets zu hoch, für das Brucin stets zu niedrig aus und sind ausserordentlich abhängig von der Konzentration der Flüssigkeit und der Fällungsdauer.

4) Die Ferrocyanatsalze zersetzen sich an feuchter Luft bald in die freien Alkaloide, Ferrocyanat und Wasser.

Den Fehler der Methode von Dunstan und Schort suchen Beckurts und Holst [2]) dadurch zu umgehen, dass sie das Alkaloidgemenge, dessen Gesammtmenge sie vorher bestimmt haben, mit einer volumetrischen Kaliumferrocyanatlösung so lange titrieren, bis alles Strychnin ausgefällt ist.

Das Ende der Reaktion wurde durch Tüpfeln mit Eisenchloridpapier festgestellt.

---

1) Archiv d. Pharm. 1885 pag. 609.

2) Ph. Centralh. 1887 p. 119; Archiv d. Pharm. 1890 p. 342.

Versetzt man nämlich eine stark salzsaure, nicht zu verdünnte Lösung beider Alkaloide mit einer Lösung von Kaliumferrocyanat bis eine filtrierte Probe der Flüssigkeit mit verdünntem Eisenchlorid oder mit Eisenchloridpapier Blaufärbung hervorruft, so ist alles Strychnin als saures Strychninferrocyanat $C_{21}H_{22}N_2O_2 . H_4Fe(CN)_6$ abgeschieden, während alles Brucin in Lösung ist.

Hat man eine Ferrocyankaliumlösung von bekanntem Gehalt, so kann man aus dem verbrauchten Volumen derselben die Menge des gefällten Strychnins berechnen.

Nach der Formel:

$$C_{21}H_{22}N_2O_2 + 4HCl + (K_4Fe(CN)_6 + 3H_2O) = C_{21}H_{22}N_2O_2 . H_4Fe(CN)_6 + 4KCl + 3H_2O$$

verbindet sich ein Molekül Strychnin mit einem Molekül Ferrocyanwasserstoff zu dem sauren Salze. Es werden daher 334 Gewichtsteile Strychnin durch 422 Gewichtsteile Ferrocyankalium als saures Strychninferrocyanat gefällt.

Notwendig ist, dass die Lösung der Alkaloide ziemlich concentriert, etwa 0,5 bis 1 prozentig ist, weil sonst die Einwirkung des Ferrocyankaliums auf das Strychnin zu träge ist und die Ausscheidung des Strychninferrocyanats nicht sofort erfolgt, wenn auch verdünntere Lösungen des Strychnins noch vollständig zersetzt werden.

Da Ferrocyanstrychnin, frisch gefällt, mit Eisenchlorid getränktes Papier bläut, so legt man auf dieses ein gleichgrosses Stück Filtrierpapier und bringt darauf mittelst eines Glasstabes die zu prüfende Flüssigkeit. Da ferner die Empfindlichkeit der zwischen Eisenchlorid und Ferrocyankalium stattfindenden Reaktion begrenzt ist, so wird sich ein Ueberschuss an Ferrocyankalium durch Bläuung des Eisenchloridpapiers nur dann nachweisen lassen, wenn die Verdünnung, welche dasselbe in der zu titrierenden Flüssigkeit erfährt, nicht ausserhalb der Grenzen der Empfindlichkeit jener Reaktion liegt. Bei Benutzung kleiner Mengen Flüssigkeit wird sich beispielsweise schon ein Mehrverbrauch von $^1/_{10}$ cc Ferrocyankaliumlösung (10 : 1000) leicht

zu erkennen geben, während in verdünnteren Lösungen ein gewisser Ueberschuss derselben erforderlich ist, dessen Grösse dadurch leicht erkannt wird, dass man zu einem der zu titrierenden Flüssigkeit gleichen Volumen salzsäurehaltigem Wasser soviel der volumetrischen Kaliumferrocyanatlösung hinzufügt, bis ein Tropfen der Mischung Ferrichloridpapier blau färbt. Die hierzu verbrauchte Menge der Kaliumferrocyanatlösung ist von der zur Ausfällung des Strychnins erforderlichen abzuziehen. Stellt man die Kaliumferrocyanatlösung direkt mit einer salzsauren Lösung von Strychnin ein, so erweist sich die letztbeschriebene Korrektion unnötig. Nach den letzten Zusätzen von Ferrocyankalium muss man stets einige Zeit warten, bevor man die Flüssigkeit auf das Eisenchloridpapier bringt, und schliesslich, nachdem die Endreaktion eingetreten ist, die Richtigkeit derselben nach wenigen Minuten kontrollieren.

Mit reinen Alkaloiden erhielten die Verfasser gute Resultate. Die aus dem Extrakt nach der Beckurts'schen Methode gewonnene Alkaloidlösung erschwerte durch ihre Verunreinigung die Ausfällung des Strychnins derartig, dass man nicht mit Bestimmtheit das Ende der Reaktion erkennen konnte. Es musste daher die Alkaloidlösung vorher gereinigt werden. Die salzsaure, von der Bestimmung der Alkaloide zurückgebliebene Flüssigkeit wird mit Ammoniak zur Trockne eingedampft, der Rückstand mit Weingeist in der Wärme aufgenommen, das Filtrat des alkalischen Auszuges wiederum zur Trockne eingedampft, mit salzsäurehaltigem Wasser aufgenommen, die mit einem Drittel Alkohol versetzte Lösung mit Ammoniak übersättigt und dreimal mit 20, 10 und 10 cc Chloroform ausgeschüttelt. Der Rückstand der Chloroformausschüttelungen wird mit $^1/_{10}$ Normalsalzsäure aufgenommen, der Ueberschuss an Säure mit $^1/_{100}$ Normalalkali zurücktitriert und daraus die Menge an Strychnin und Brucin berechnet. In der so erhaltenen, verhältnissmässig reinen Alkaloidlösung bestimmen die Verfasser das Strychnin, nachdem sie zuvor mit Salzsäure stark angesäuert, massanalytisch mit Ferrocyankalium,

Ausser diesen Trennungsmethoden wurde von Rudolf Wagner[1]) Titrierung mit $^1/_{10}$ Normal-Jodlösung und Rücktitrieren des Ueberschusses mit $^1/_{10}$ Normalthiosulfat vorgeschlagen.

Mohr[2]) spricht sich im Allgemeinen nicht sehr günstig über diese Methode aus.

In Bezug auf Strychnin sei erstens der Gehalt des Jodstrychnins nicht so constant, wie die jodometrische Analyse es erfordert und zweitens sei der Umstand nicht untersucht, ob freie Säure oder Mineralsäuren das Resultat nicht ändern.

Schweissinger[3]) prüfte diese jodometrische Methode und erfuhr dabei im allgemeinen wie folgt:

Die Alkaloidlösung, deren Gehalt genau bekannt war, wurde in eine Glasstöpfselflasche gegeben, Jodlösung hinzugefügt und kräftig umgeschüttelt. Setzt sich der zusammengeballte Niederschlag zu Boden und ist die darüber stehende Flüssigkeit schwach gefärbt, so filtriert man schnell bei bedecktem Trichter, womöglich unter Druck, wäscht einige Mal mit kaltem Wasser nach und titriert darauf den geringen Ueberschuss an Jod mit $^1/_{10}$ Normalthiosulfat zurück.

Schweissinger fand bei seinen Versuchen, dass bei der Bestimmung von Strychnin das im allgemeinen befriedigende Resultat durch die Gegenwart von Mineralsäuren, sowie von Spiritus nicht beeinflusst wird. Doch sei in der Thatsache, dass der Jodniederschlag, welcher aus Strychninperjodid $C_{21}H_{22}N_2O_2HJ.J_2$ besteht, sich in Berührung mit Wasser zersetzt, die Ursache zu suchen, welche die Methode in der Hand eines ungewandten Analytikers unbrauchbar mache. Man müsse daher schnell, womöglich unter Druck filtrieren. Ferner sei es geboten die Jodlösung nur bis zur eben auftretenden Gelbfärbung hinzuzufügen, da bei

1) Archiv d. Pharm. 1885 p. 615.
2) Ibidem und Chem. analyt. Titriermethode 5. Aufl. p. 317.
3) Ibidem p. 615.

grossem Ueberschuss von Jod stets etwas zu hohe Resultate erhalten wurden.

Bei Brucin zeigte sich die Zersetzlichkeit der Jodverbindung in Berührung mit Wasser in noch höherem Grade als bei Strychnin, weshalb Schweissinger die jodometrische Bestimmung für Brucin und Gemischen von Strychnin und Brucin für unbrauchbar erklärt und den Vorschlag macht das Alkaloidgemenge auf indirektem Wege durch Titrierung mit Salzsäure zu bestimmen [1]).

Nach dieser Methode wird das Alkaloidgemenge zunächst gewogen, dann mit $^1/_{100}$ Normalsalzsäure titriert und Strychnin und Brucin nach folgenden Formeln berechnet:

$$x + y = A.$$
$$ax + by = B.$$
$$x = \frac{B - bA.}{a - b} = \frac{1}{a-b}.B - \frac{b}{a-b}.A.$$
$$y = \frac{B - aA}{b-a} = \frac{1}{b-a}.B - \frac{a}{b-a}.A.$$

In diesen Formeln ist A = die Summe der Alkaloide, B = die Menge der verbrauchten Salzsäure, a und b sind Constanten, welche sich für Strychnin (x) nach der Formel

$$\frac{HCl}{C_{21}H_{22}N_2O_2} = \frac{36{,}5}{334} =$$

und für Brucin (y) nach der Formel

$$\frac{HCl}{C_{23}H_{26}N_2O_4} = \frac{36{,}5}{394} = b$$

berechnen.

Auch von Dragendorff [2]) ist eine indirekte Methode vorgeschlagen worden.

Nach Dragendorff wird das bei der Verdunstung der Chloroformauschüttelung hinterbleibende Alkaloidgemenge nach geschehener Wägung in salzsäurehaltigem Wasser gelöst und nach Verdunsten des Säureüberschusses mit Kalium-

---

1) Archiv d. Pharm. 1885 p. 619.

2) Chem. Werthbest. etc. pag. 67 u 68; ferner Archiv der Pharm. 1885 p. 614; Archiv der Pharm. 1890 p. 341.

quecksilberjodid (Mayers Reagens) titriert. Den Titer dieser Lösung stellt Dragendorff zu 1 cc = 0,0167 gr Strychnin und 0,0197 gr Brucin fest. Aus dem Gewichte der Gesammtalkaloide (M) und der Anzahl der verbrauchten Kubikcentimeter des Reagens (c) werden sodann die Mengen der einzelnen Alkaloide nach folgenden Formeln berechnet:

Strychnin: $x = 5{,}566\ [(0{,}0197 . c) - M]$
Brucin $y = 6{,}566\ [M - (0{,}0167 . c)]$

Nach einer zweiten Methode desselben Autors wägt man nicht die freien Alkaloide, sondern deren Hydrochloride (m) und berechnet nach den folgenden Gleichungen:

Strychninhydrochlorid: $x = 6{,}1733\ [(0{,}02152 . c) - m]$
Brucinhydrochlorid: $y = 7{,}1733\ [m - (0{,}01852 . c)]$

Beckurts [1]) macht darauf aufmerksam, wie sehr die Resultate der Rechnungen bei diesen indirekten Methoden von der Wirklichkeit abweichen, wenn durch eine nur äusserst geringe Verunreinigung die Menge der Gesammtalkaloide nur ein wenig höher gefunden wird, als sie in Wirklichkeit vorhanden sind. Nehmen wir an, dass das Gemisch der Alkaloide aus 0,167 gr Strychnin und 0,197 gr Brucin besteht, so ist M = 0,364 und C = 20 cc, woraus sich nach der Gleichung die Menge des Strychnins zu 0,16698 und die des Brucins zu 0,197 richtig berechnen lässt.

Es waren also vorhanden 46 Proz. Strychnin und 54 Proz. Brucin. Nehmen wir aber nun beispielsweise an, dass die Alkaloide nur sehr wenig verunreinigt erhalten und gewogen wurden, nämlich dass diese Verunreinigung 0,006 betragen hätte, dann wäre M = 0,370 und die Menge des Strychnins nach der Gleichung 0,1336 die des Brucins 0,2364, woraus sich ein Gemisch von 36 Proz. Strychnin und 64 Proz. Brucin berechnet.

Dieselben Bedenken müssen gegen die von Schweissinger vorgeschlagene indirekte Methode erhoben werden. Es liegt dies in dem Charakter der indirekten Bestimmung,

---

1) Archiv der Pharm. 1890 p. 341.

die deshalb trotz aller Vorzüge ihrer Einfachheit nur da mit Vortheil angewandt werden kann, wo wirklich reine Alkaloidgemische vorliegen.

J. E. Gerock [1]) gründet eine Trennung auf das verschiedene Verhalten der Pikrinsäureverbindungen von Strychnin und Brucin gegen Salpetersäure.

Brucin wird bekanntlich von Salpetersäure in der Kälte rot gefärbt und liefert beim Erwärmen eine gelbe Lösung, welche keine Alkaloidreaktion mehr gibt und nicht durch Pikrinsäure gefällt wird. Strychnin, welches durch conc. Salpetersäure auch teilweise angegriffen wird, erleidet jedoch, wie Verfasser durch Versuche nachgewiesen, bei Behandlung mit Salpetersäure von sp. Gew. 1,056 und schwächere keine weitere Veränderung. Die Pikrate verhalten sich ebenso wie die freien Basen. Auf diese Beobachtungen gründet nun Gerock folgendes Verfahren:

Die Alkaloide werden unter kurzem Erwärmen auf dem Dampfbade aus möglichst neutraler Lösung mit Pikrinsäure ausgefällt.

(In der Kälte scheidet sich Brucinpikrat schwerer aus).

Nach einiger Ruhe werden die Pikrate auf einem gewogenen Filter gesammelt, mit kaltem Wasser ausgewaschen bis letzteres farblos abläuft, bei 105° getrocknet und gewogen. Man klopft nun den Niederschlag so gut als möglich vom Filter in ein Becherglas und giesst Salpetersäure von 1,056 spec. Gew., die auf dem Dampfbade vorher erwärmt wurde, zu wiederholten Malen durch das Filter, um das anhängende Brucinpikrat zu zerstören. Diese Salpetersäure wird nun zur Hauptportion des Niederschlags gebracht und damit einige Zeit auf dem Dampfbade erwärmt. Alsdann wird genau neutralisiert, mit einer Spur Essigsäure versetzt, (Strychninpikrat ist sowohl in Salpetersäure als in Alkalien löslich, in Essigsäure hingegen bei solcher Verdünnung nicht

---

1) Archiv d. Pharm. 1889 p. 159; Zeitschr. f. analyt. Chem. 1890 p. 207.

merklich), nach dem vollständigen Erkalten das zurückbleibende pikrinsaure Stychnin auf das angewandte Filter gebracht, wie vorher gewaschen, getrocknet und gewogen. Das Brucin berechnet sich aus der Differenz.

Nachstehende Resultate gewähren ein Bild von der Genauigkeit der Methode.

		1	2	3	4
Strychnin	Angewandt	0,084	0,0905	0,1310	0,065
	Gefunden	0,081	0,0878	0,1340	0,063
Brucin	Angewandt	0,031	0,1435	0,0845	0,046
	Gefunden	0,033	0,1510	0,0850	0,048

Von allen oben angeführten Trennungsmethoden sehen wir die meisten als unbrauchbar von der Kritik bezeichnet. Nur die Ferrocyanmethode von Beckurts, sowie die Methode von Gerock sind bis jetzt keiner näheren Prüfung unterzogen worden. Es lag daher sehr nahe zunächst mit diesen Methoden Versuche anzustellen.

Die Ferrocyanmethode von Beckurts.

Bei den ersten Versuchen titrierten wir mit $^1/_{100}$ Normal-Ferrocyankaliumlösung. Da nach Beckurts 422 Teile [$K_4Fe(CN)_6 + 3\ H_2O$] äquivalent sind 334 Teilen Strychnin, so muss bei der Titration jeder verbrauchter Cubiccentimeter der Hundertstel Normallösung 0,00334 gr Strychnin anzeigen. Zur Kontrolle wurde die Kaliumferrocyanatlösung gegen eine 1 prozentige Strychninlösung eingestellt.

5 cc dieser Lösung, entsprechend 0,05 gr Strychnin, verlangen demnach bei Annahme obigen Titers $\frac{0,05}{0,00334} = 14,97$ cc der $^1/_{100}$ Normal-Kaliumferrocyanatlösung zur Fällung.

Die Einstellung geschah in folgender Weise: Viermal je 5 cc der 1 prozentigen Strychninlösung — erhalten durch Auflösen von 1 gr Strychninum purum in 100 cc Wasser unter Zusatz von 3 cc Normalsalzsäure — wurde in einem

Becherglase mit 10 Tropfen 20 prozentiger Salzsäure und hierauf mit je 14,5; 14,8; 15 und 15,2 cc $^1/_{100}$ Kaliumferrocyanatlösung versetzt ungeschüttelt, einige Minuten absetzen lassen, durch ein doppeltes Filter filtriert und im Filtrat der Ueberschuss an Kaliumferrocyanat mit Kupfersulfat nachgewiesen. Die Reaktion trat ein bei 15 cc; ein Resultat, welches mit dem durch Rechnung gefundenen übereinstimmte.

Bei der Feststellung des Titers durch Tüpfeln mit Eisenchlorid trat die Reaktion erst bei 15,2 cc ein. Diese Differenz erklärt sich durch die geringere Empfindlichkeit des Tüpfel-Verfahrens.

Setzt man nämlich zu einem der titrierenden Flüssigkeit gleiches Volumen angesäuertem Wasser — in diesem Falle also zu 20 cc. — so lange $^1/_{100}$ Kaliumferrocyanatlösung, bis ein Tropfen der Flüssigkeit mit Eisenchlorid Blaufärbung hervorruft, so sind hierzu 0,2 cc erforderlich, wie durch Versuch festgestellt wurde. Um daher die durch Tüpfeln verursachte Differenz noch möglichst zu reducieren wurde bei den nächsten Versuchen $^1/_{50}$-Normal Kaliumferrocyanatlösung benützt. 5 cc der 1 prozentigen Strichninlösung verbrauchten hiervon 7,5 cc. Es war somit der Titer der $^1/_{50}$ Kaliumferrocyanaslösung für Strychnin $\frac{0,05}{7,5} = 0,00666$.

Bevor wir hierauf zur Bestimmung von Strychnin und Brucin in Gemengen der beiden Alkaloide übergingen, schien es notwendig, die Empfindlichkeitsgrenze für verschiedene Verdünnungen festzustellen. Zu diesem Zweck wurden je 5 cc der 1 prozentigen Strychninlösung mit 5, 10, 20 und 30 cc Wasser und mit 5, 10, 15 und 20 Tropfen Salzsäure versetzt und hierauf titriert. Bei den beiden ersten Versuchen trat die Reaktion bei 7,5 cc ein; Versuch 3 verlangte 7,55 und Versuch 4 schon 7,6 cc. Gleichzeitig wurde bei diesen Versuchen beobachtet, dass die Ausscheidung des sauren Ferrocyanstrychnins sich mit dem Grade der Verdünnung verlangsamt, so dass dieselbe bei Versuch 4 erst nach 20 Minuten beendet war.

Dieses Verhalten ist bei der Titration wohl zu beachten. Man schüttele daher nach jedesmaligem Zusatz von Kaliumferrocyanatlösung mehrmals um und lasse einige Minuten absetzen. Sofortiges Tüpfeln kann leicht zu Irrtum verleiten, da einerseits die Wechselwirkung zwischen Strychnin und der Titerflüssigkeit noch nicht beendet, anderseits Blaufärbung mit Eisenchlorid auch dadurch hervorgerufen werden kann, dass der anfangs sehr feine Niederschlag von Strychninferrocyanat leicht durch die Poren des Papierstreifens geht.

Kann man auf diese Weise zu niedrige Resultate erhalten, so ist es anderseits auch möglich bei nicht genügender Vorsicht zu hohe Werte für Strychnin zu erlangen. Titriert man nämlich bis zu dem Punkt, wo ein oder zwei Tropfen der filtrierten Flüssigkeit auf angefeuchtetes Eisenchloridpapier gebracht sofort Blaufärbung veranlassen, so erhält man zu hohe Resultate. Die Reaktion wird als früher eingetreten bemerkt, wenn man vor der Beobachtung trocknen lässt.

Nach vielen Versuchen haben wir daher folgendes Verfahren als das sicherste erkannt: Die zu titrierende Strychninlösung wird in gewissen Intervallen mit verschiedenen Mengen der Titerflüssigkeit versetzt. Nach jedesmaligem Zusatz und mehrmaligem Umschütteln lässt man einige Minuten absetzen und tüpfelt. Dies geschieht in nachstehender Weise. Zwei Filtrierpapierstreifen werden übereinandergelegt und auf den oberen zwei bis drei Tropfen der titrierten Flüssigkeit gebracht. Hierauf wird der obere Streifen weggenommen und auf die untere Seite des unteren Streifens ein Tropfen verdünnte Eisenchloridlösung mit dem Tüpfel in Berührung gebracht uud alsdann die Zahl der verbrauchten cc hinzugeschrieben. Der Vorsicht wegen tüpfelt man nach 2—3 Minuten noch ein zweites Mal. Nach dem weiteren Zusatz der Titerflüssigkeit wird in derselben Weise verfahren, bis deutliche Reaktion eintritt. Hierauf lässt man trocknen und liest auf den Papierstreifen die Zahl der verbrauchten cc ab, bei welcher die

Reaktion zuerst eintrat. Diese Vorsichtsmassregel mag wohl dadurch umgangen werden, dass die Kaliumferrocyanatlösung gegen eine Strychninlösung von bekanntem Gehalt so eingestellt wird, dass man als Endraktion den Punkt auffasst, wo die Blaufärbung sofort und nicht erst nach dem Trocknen auftritt.

Nachdem somit diese erste Versuchsreihe ergeben hatte, dass eine volumetrische Bestimmung des Strychnins in reinen Lösungen mittelst Kaliumferrocyanatlösung möglich war, suchten wir uns zunächst davon zu überzeugen, in wieweit die Fällungsdauer des sauren Brucinferrocyanats, welches nach Schweisinger in sauren Flüssigkeiten nicht vollkommen löslich sein soll, von der Konzentration der Brucinlösung und der Gegenwart von Salzsäure abhängig sei.

Je 5 cc einer 1 prozentigen Brucinlösung wurden daher einerseits mit verschiedenen Mengen Wasser und anderseits mit verschiedenen Mengen Salzsäure versetzt, hierauf 5 cc $^1/_{50}$ Normal-Kaliumferrocyanatlösung hinzugefügt und nun die Zeit beobachtet, wann die Ausscheidung des sauren Bruncinferrocyanats begann.

1% Brucinl.	H_2O	HCl	Beginn d. Ausscheidung d. sauren Brucinferrocyanats.
5 cc +	5 cc +	10 Trpf.	Nach 1 Stunde
5 „	+ 5 „	+ 15 „	„ $1^1/_4$ „
5 „	+ 5 „	+ 25 „	„ $1^1/_4$ „
5 „	+ 10 „	+ 10 „	
5 „	+ 15 „	+ 10 „	„ 6 „
5 „	+ 20 „	+ 10 „	

Diese Zahlen beweisen, dass das saure Bruncinferrocyanat sich aus Lösungen, welche weniger als 0,5% Brucin enthalten, nicht sofort, sondern erst nach mehreren Stunden ausscheidet. Es war daher zu vermuten, dass eine Trennung der Alkaloide Strychnin und Brucin mittelst der Ferrocyanmethode möglich sei, was durch die nächsten Versuche mit Gemengen von reinem Strychnin und Brucin auch bestätigt wurde.

Das Ergebnis derselben möge durch nachstehende Zahlen wiedergegeben werden.

Angewandt		Verbraucht	Gefunden		Auf 100 berechnet	
Strychnin	Brucin	$^1/_{50}K_4Fe(CN)_6$	Strychnin	Brucin	Strychnin	Brucin
0,05 gr	0,05 gr	7,5 cc	0,0499	0,0501	99,8	100,2
0,08 „	0,05 „	12,0 „	0,0799	0,0501	99,87	100,2
0,097 „	0,05 „	15,0 „	0,0988	0,0482	101,85	96,4
0,060 „	0,04 „	9,1 „	0,0606	0,0394	101,00	98,5

Die nächste Versuchsreihe war dahin gerichtet die Trennung von Strychnin und Brucin in den aus Extrakten erhaltenen Alkaloidlösungen durchzuführen.

1) 2 gr Extraktum Strychni wurden nach der Methode von Beckurts und Holst extrahiert, der schliesslich erhaltene Verdunstungsrückstand mit 15 cc $^1/_{10}$ Normalsalzsäure unter Zusatz von Wasser wenigstens $^1/_2$ Stunde im Wasserbade digeriert, dann filtriert, mit heissem Wasser gut nachgewaschen, bis der Ablaufende nicht mehr bitter schmeckte und das Filtrat auf 100 cc ergänzt. Hiervon wurden 25 cc zur Bestimmung des Gesammt-Alkaloidgehaltes und zweimal je 25 cc zur Trennung von Strychnin und Brucin benützt.

Bei der Feststellung des Gesammt-Alkaloidgehaltes durch Rücktitration mit $^1/_{100}$ Normal-Kalilauge wurden 13 cc $^1/_{100}$ N. KOH verbraucht. Es waren bei der Neutralisation von dem dem in 0,5 gr Extrakt enthaltenen (Strychnin-Brucin) $\frac{150}{4} - 13 = 37{,}5 - 13 = 24{,}5$ cc $^1/_{100}$ Normalsalzsäure gebunden worden. Hierauf wurden zweimal je 25 cc der obigen Alkaloidlösung bis auf etwa 10 cc eingedampft, mit 10 Tropfen Salzsäure versetzt und mit $^1/_{50}$ Normal-Kaliumferrocyanat titriert. Bei der Annahme, dass Strychnin und Brucin in dem Extrakt zu ungefähr gleichen Teilen vorhanden sind, müssen von den oben verbrauchten 24,5 cc $^1/_{100}$ Normalsalzsäure etwa 12 cc zur Neutralisation von Strychnin gedient haben. Diese Menge Strychnin entspricht aber wiederum 5 cc $^1/_{50}$ N. $K_4Fe(CN)_6$. Es müssen somit zur Fällung des in 25 cc obiger Lösung (entsprechend 0,5 gr Extrakt)

enthaltenen Strychnins mindestens 6 cc N. $K_4Fe(CN)_6$ erforderlich sein.

Es wurden daher zunächst 4 cc $K_4Fe(CN)_6$ zugefügt, mehrmals umgeschüttelt und nach 5 Minuten getüpfelt; die Ausscheidung war noch nicht beendet, denn es trat mit Eisenchlorid noch starke Reaktion ein. Nach 10 Minuten trat dieselbe nicht mehr ein. Hierauf wurde im Ganzen 5 cc, dann 5,5, schliesslich 6 cc zugefügt und in derselben Weise verfahren. Nach dem Verbrauch von 6 cc trat die Reaktion auch noch nach Verlauf von 15 selbst 20 Minuten ein, weshalb angenommen wurde, dass jetzt die Strychninfällung beendet sei. (Fällungsdauer von Anfang an gerechnet 1 Stunde.)

2) Zu dem anderen aliquoten Teile obiger Alkaloidlösung wurden zuerst 5,5, dann 6 cc und hierauf 6,2 cc zugefügt und sonst in derselben Weise wie bei der vorigen Bestimmung verfahren. Nach Verbrauch von 6,2 cc blieb die Reaktion auch noch nach 15. Minuten. (Fällungsdauer von Anfang an gerechnet $^1/_2$ Stunde.)

Es waren mithin zur Fällung des aus 0,5 gr Extrakt gewonnenen Strychnins im Durchschnitt 6,1 cc $^1/_{50}$ N. $K_4Fe(CN)_6$ verbraucht worden. Diese 6,1 cc entsprechen dem Neutralisationsäquivalent von 12,2 cc $^1/_{100}$ N. HCl; folglich verbleiben für Brucin 24,5—12,2 = 12,3 cc $^1/_{100}$ N. HCl.

Das Alkaloidgemisch bestände somit aus 0,0407 gr Strychnin und 0,0484 gr Brucin oder aus 45,67% Strychnin und 54,33% Brucin.

Dieselben Versuche mit demselben Extrakt noch einmal wiederholt, ergaben Verbrauch an $^1/_{100}$ N. HCl bei der Gesammtbestimmung in 0,5 Extrakt 24,4 cc und Verbrauch an $^1/_{50}$ N. $K_4Fe(CN)_6$ 5,9 und 6,1 cc, im Durchschnitt also 6 cc.

Mithin war der Strychningehalt $12 \times 0{,}00334 = 0{,}0400$ und der Brucingehalt $24{,}4 - 12 = 12{,}4 \times 0{,}00394 = 0{,}0488$ oder 45,05% Strychnin und 54,95 Brucin.

Nach diesen annähernd übereinstimmenden Versuchen schien es fast, als ob die Methode für die Praxis brauchbar sei. Auch war die Durchführung durch Anwendung eines

aliquoten Teiles der auf 100 cc verdünnten Alkaloidlösung gegenüber dem zeitraubenden Reinigungsverfahren von Beckurts bedeutend vereinfacht.

Es war nur noch festzustellen, ob die erhaltenen Niederschläge von Strychninferrocyanat frei von Brucin seien, was bei den von Beckurts mit Extrakten ausgeführten Versuchen unterlassen wurde — wenigstens wird dieser Untersuchungen an jener Stelle nicht erwähnt. Zu diesem Zweck wurde das saure Strychninferrocyanat abfiltriert, mit angesäuertem Wasser ausgewaschen, der Niederschlag in ein Becherglas gespritzt, mit Ammoniak zersetzt, das überschüssige Ammoniak verdunstet, das ausgeschiedene Alkaloid auf einem Filter gesammelt, mit Wasser gut ausgewaschen, hierauf in einer Porzellanschale getrocknet und dann mit conc. Salpetersäure versetzt.

Bei allen vier Versuchen zeigte sich eine starke Brucinreaktion.

Da durch diese Erfahrungeu die schon gehegten Hoffnungen wieder vereitelt waren, so wurde in zwei weiteren Versuchen das von Beckurts vorgeschlagene Reinigungsverfahren durchgeführt. Der schliesslich nach diesem Verfahren erhaltene Verdunstungsrückstand wurde mit 15 cc $^1/_{10}$ N. HCl aufgenommen, filtriert, das Filtrat wieder auf 100 cc ergänzt und 50 cc zur Bestimmung des Gesammt-Alkaloidgehaltes, die anderen 50 cc zur Trennung benützt.

Bei dem ersten Extrakt ergab die Rücktitration einen Verbrauch von 48 cc $^1/_{100}$ N. HCl in 50 cc Lösung entsprechend 1 gr Extrakt. Nachdem diese Lösung wieder sauer gemacht, wurde dieselbe mit Kaliumferrocyanat titriert. Die Ausscheidung des sauren Strychninferrocyanats erfolgte jedoch nicht schneller als auch in den nicht gereinigten Lösungen. Wir konnten auch hier nur annähernd die Endreaktion fixieren.

Wir kommen daher auf Grund vorstehender Versuche zu folgendem Resultat:

1) In reinen Lösungen von Strychnin und Brucin ist die Trennung der Alkaloide mittelst der Ferrocyanmethode durchführbar.

2) In unreinen Lösungen, wie sie bei der Isolierung der Alkaloide aus Extrakt gewonnen werden, erfolgt die Ausscheidung des sauren Strychninferrocyanats so langsam, dass einerseits die Endreaktion mit Bestimmtheit schwer erkannt und anderseits nicht vermieden werden kann, dass infolge der verlängerten Fällungsdauer Brucin mitgefällt wird.

3) Dieser Uebelstand konnte auch durch das Beckurts' sche Reinigungsverfahren nicht beseitigt werden.

Methode von Gerock.

Bei der Prüfung dieser Methode wurde genau nach den Angaben Gerock's verfahren. Die fast neutrale Lösung von Strychnin und Brucin wurde nach kurzem Erwärmen im Wasserbade gefällt, die Pikrate auf einem gewogenen Filter gesammelt und schliesslich bei 105° getrocknet und gewogen. Die hier gefundenen Zahlen stimmten mit den berechneten Werten sehr gut überein, wie aus untenstehenden Beispielen hervorgeht. Der Verfasser lässt nun die Pikrate mit Salpetersäure vom spec. Gewicht 1,056 auf dem Dampfbade einige Zeit erwärmen, neutralisiert genau und versetzt mit einer Spur Essigsäure, da Strychninpikrat sowohl in Salpetersäure als auch in Alkalien, nicht aber in schwacher Essigsäure löslich sein soll. Bei diesem Erwärmen mit Salpetersäure von dem angegebenen spec. Gewicht soll das Brucinpikrat zerstört werden; Strychninpikrat dagegen nicht. Hier ist jedoch leicht ein Fehler möglich. Wie lange soll man nämlich die Pikrate auf dem Dampfbade erwärmen? Erhitzt man bis zur Lösung derselben, so hat die Salpetersäure unterdessen durch Verdampfen von Wasser eine solche Konzentration erlangt, dass auch das Strychninpikrat zum Teil zerstört wird und die Resultate fallen daher für Strychnin zu niedrig aus.

Man ersetze daher während des Erwärmens das verdampfende Wasser in der Weise, dass die Säure stets das angegebene spez. Gewicht behält. Die im letzten Falle erhaltenen Resultate waren im allgemeinen befriedigender, wie nachstehende Versuche ergaben.

		1	2	3	4	5
Gewicht des angewandt. Strychnins		0,100	0,0800	0,0500	0,100	0,0600
Gewicht des angewandt. Brucins		0,080	0,0600	0,0400	0,040	0,0800
Gewicht der Pikrinate	gewogen	0,283	0,2274	0,1426	0,2210	0,2198
	berechnet	0,294	0,230	0,1470	0,2310	0,2271
Strychninpikrat		0,1354	0,0862	0,0809	0,1660	0,0974
Strychnin		0,0803	0,0511	0,0480	0,0985	0,0578
Brucin		0,0997	0,0889	0,0420	0,0415	0,0822

In den Versuchen 3, 4 und 5 war das verdampfende Wasser während des Erwärmens ersetzt worden. Die hier gefundenen Resultate nähern sich in Bezug auf Genauigkeit den vom Verfasser angegebenen. Da jedoch die Differenz zwischen der angewandten uud gefundenen Menge selbst bei reinen Alkaloiden mehr wie drei Prozent beträgt, so dürfte sich die Methode für die Praxis wenig empfehlen lassen.

Im Interesse der Vollständigkeit und mit Bezugnahme auf den in der Einleitung erwähnten Zweck dieser Arbeit schien es uns notwendig, noch einige Versuche mit der Jodmethode und mit dem Mayer'schen Reagens anzustellen, obschon voraussichtlich auch hier wenig Erfolg zu erwarten war. Bei der Jodmethode, die von Schweissinger eingehend geprüft, wurde genau nach dessen Angaben verfahren. Die Alkaloidlösung von bestimmtem Gehalt wurde in einer Glasstöpselflasche mit $^1/_{10}$ Normal-Jodlösung versetzt, kräftig umgeschüttelt, nach dem Absetzen des Niederschlages schnell durch Glaswolle filtriert, der braune Niederschlag mit Wasser nachgewaschen bis ein ablaufender Tropfen keine Färbung mehr zeigte, und im Filtrat der Ueberschuss an Jod mit $^1/_{10}$ Normalthiosulfat zurücktitriert. Wir konnten im Ganzen nur die Beobachtungen Schweissinger's bestätigen. Die Resultate waren bei reinen Strychninlösungen nur dann annähernd genau, wenn die Jodlösung in ganz geringem Ueber-

schuss, d. h. bis zur schwachen Gelbfärbung zugefügt wurde. Bei grösserem Ueberschuss waren die gefundenen Werte stets zu hoch, wie aus nachstehender Versuchsreihe hervorgeht.

Von einer wässerigen, schwach salzsauren Strychninlösung, welche in 100 cc genau 1 gr Strychninum purum enthielt, wurden jedesmal 6 cc = 0,06 gr Alkaloid titriert. Diese Menge verlangt der Theorie nach 3,6 cc $^1/_{10}$ Normal-Jodlösung.

No. d. Versuchs	Verbrauchte Jodlösung	Verbrauchte Thiosulfatlös.	
1)	4,9 cc	0,6 cc	folgl. = 4,3 cc Jodl.
2)	5,2 „	1,2 „	„ = 4,0 „ „
3)	4,2 „	0,5 „	„ = 3,7 „ „
4)	4,5 „	0,6 „	„ = 3,9 „ „
5)	3,9 „	0,2 „	„ = 3,7 „ „

Bei Versuch 3 und 5, bei welchen der geringste Ueberschuss angewendet, nähert sich der gefundene Wert am meisten dem berechneten.

Ein weiterer Fehler, der auch von Schweissinger erwähnt wird, entsteht durch zu häufiges Auswaschen. Bei den obigen Versuchen war jedesmal 3—4 mal ausgewaschen worden. Alsdann war die ablaufende Flüssigkeit vorübergehend farblos, nahm bei weiterem Auswaschen wieder eine gelbliche Färbung an und im Filtrat konnte hierauf abermals mit Thiosulfat ein Jodüberschuss nachgewiesen werden.

Bei Brucin fielen die Versuche noch ungünstiger aus, so dass von weiteren Trennungsversuchen abgesehen wurde.

Titrierung mit Mayer's Reagens.

Die von Mayer empfohlene Titerflüssigkeit enthält in einem Liter 13,546 gr $HgCl_2$ und 49,8 gr KJ. Nach Dragendorff entspricht jeder cc dieser Lösung 0,0167 Strychnin resp. 0,0197 Brucin.

Es wurden Versuche mit reinen Strychnin- und Brucinlösungen, sowie auch mit Gemengen von beiden angestellt. Die Durchführung geschah in folgender Weise: Die möglichst

neutrale Lösung wurde mit Wasser verdünnt und mit der annähernden Menge Reagens aus einer Bürette versetzt. Nach dem Absetzen des Niederschlages filtriert man einige Tropfen auf ein Uhrglas, fügt aus der Bürette einen Tropfen Reagens zu und beobachtet ob noch Fällung entsteht. Zeigt sich noch ein Niederschlag, so wird derselbe nebst dem Filterinhalt ins Becherglas zurückgespritzt und aufs Neue von dem Reagens hinzugefügt. Das Ende der Reaktion wird annähernd schon daran erkannt, dass sich der Niederschlag gut absetzt, während vorher die über dem Niederschlag stehende Flüssigkeit getrübt ist.

Bei der Einzelbestimmung von Strychnin und Brucin waren die Resultate befriedigend.

0,08 gr	Strychnin	verbrauchte	4,7 cc	HgJ.JK	=	0,0785	Strychnin
0,06 „	„	„	3,5 „	„	=	0,0585	„
0,04 „	„	„	2,3 „	„	=	0,0384	„
0,06 „	Brucin	„	5,0 „	„	=	0,0985	Brucin
0,06 „	„	„	2,9 „	„	=	0,0571	„
0,04 „	„	„	2,0 „	„	=	0,0394	„

Weniger günstig waren die Versuche bei der summarischen Bestimmung der beiden Alkaloide. Der Verbrauch an Mayers Reagens war wesentlich von dem durch Rechnung gefundenen Wert verschieden. Auch konnte zuweilen, wenn die Flüssigkeit durch Kaliumquecksilberjodid noch einen Niederschlag gab, bereits mit Brucin und Strychnin ein solcher erhalten werden, was übrigens auch von Dragendorff[1]) schon erwähnt wird. So gab z. B. in einem Gemenge von 0,08 gr Strychnin uud 0,07 gr Brucin, welches der Theorie nach 8,3 cc HgJ.JK zur Fällung verbrauchen sollte, ein Tropfen der untersuchten Flüssigkeit schon nach Verbrauch von 7 cc HgJ.JK Reaktion mit Strychnin, während anderseits die Endreaktion erst nach Verbrauch von 8,5 cc festgestellt werden konnte. Einige Beispiele mögen noch hier erwähnt werden:

[1]) Wertbest. von Drogen pag. 63.

0,06 Strychnin +0,05 Brucin verbrauchten 6,5 cc
statt 6,1 „

0,04 „ +0,05 „ verbrauchten 5,6 „
statt 4,88 „

0,08 „ +0,05 „ verbrauchten 7,5 „
statt 7,3 „

Fassen wir noch einmal die Beobachtung zusammen, welche bei diesen Trennungsversuchen, dem zweiten Teile dieser Arbeit, gemacht wurden, so kommen wir zu einem weniger günstigen Endresultat als dies im ersten Teil der Fall war. Von allen angeführten Methoden zur Trennung der reinen Alkaloide Strychnin und Brucin ist die Ferrocyanmethode von Beckurts die brauchbarste. In unreinen Alkaloidlösungen, wie sie durch Isolierung aus Extraktum Strychni gewonnen werden, erfolgt die Ausscheidung des sauren Strychninferrocyanats so langsam, dass das Ende der Reaktion mit Bestimmtheit nicht erkannt werden kann.

Wir kommen daher zu dem Schluss, dass von sämmtlichen Trennungsmethoden keine die Sicherheit und Zuverlässigkeit bietet, welche sie für eine offizielle Einführung in die pharmazeutische Praxis geeignet erscheinen lässt.